Aus dem Pathologischen Institut des Katharinenhospitals Stuttgart
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. H. Cain

DER JUXTAGLOMERULÄRE APPARAT DER NIERE NACH VORÜBERGEHENDER EINSEITIGER NIERENISCHÄMIE BEI DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Ingeborg Pfob
aus Neudek

Würzburg 1970

Aus dem Pathologischen Institut des Katharinenhospitals Stuttgart
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. med. H. Cain

DER JUXTAGLOMERULÄRE APPARAT DER NIERE NACH VORÜBERGEHENDER EINSEITIGER NIERENISCHÄMIE BEI DER RATTE

INAUGURAL-DISSERTATION
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Ingeborg Pfob
aus Neudek

Würzburg 1970

Referent: Professor Dr. med. Hans Cain

Korreferent: Professor Dr. med. Hans-Werner Altmann

Tag der Promotion:

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

II. GESCHICHTLICHER RÜCKBLICK

III. BEOBACHTUNGSGUT UND UNTERSUCHUNGSART

IV. ERGEBNISSE

1. Makroskopische Befunde
2. Mikroskopisches Bild nach Vitalfärbungen
3. Histologische Beobachtungen
4. Auszählung der Cytoplasmagranula in Movat-Versilberungen
5. Granulationsindex in Bowie-Färbungen (ermittelt nach der Methode von Hartroft und Hartroft)

V. ERÖRTERUNGEN

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0111

EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Der juxtaglomeruläre Apparat der Niere ist eine eigenartige, komplexe Struktur in der Hilusregion der Glomerula. Man vermutet in ihm schon seit längerem eine Art Rezeptororgan für Einflüsse, die sich auf die Durchblutung und die Harnfiltration der Nierenkörperchen auswirken, ohne daß man bis jetzt alle Leistungen seiner Einzelelemente und deren funktionelles Zusammenspiel unter geordneten und unter pathologischen Umständen kennt. Es scheint aber gesichert zu sein, daß im juxtaglomerulären Apparat Renin sezerniert wird. Renin wirkt als Enzym. Sein Substrat ist das in der α_2-Globulinfraktion des Plasmas enthaltene Polypeptid Angiotensinogen. Aus dieser pressorisch nicht wirksamen Substanz bildet Renin durch Spaltung einer Leucyl-Leucin-Bindung ein hitzestabiles Dekapeptid, das Angiotensin I. Angiotensin I hat noch keine unmittelbar blutdrucksteigernde Wirkung, es wird durch das sog. "converting-enzyme" des Plasmas in Angiotensin II umgewandelt. Erst dieses Oktapeptid ist durch direkten Angriff an der Gefäßwand, nämlich durch Zunahme des Gefäßtonus, blutdruckwirksam. Außer der blutdrucksteigernden Wirkung des Renins und außer seiner Fähigkeit zur Steuerung der intrarenalen Hämodynamik, besonders zur Regulation der Glomerulumdurchblutung, werden enge Beziehungen des Renin-Angiotensin-Systems zur Nebennierenrinde und zum Natriumhaushalt vermutet. Im Tierexperiment gibt es allerlei Möglichkeiten dieses Zellsystem zu stimulieren oder zu hemmen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Gestaltwandel und die dabei auftretenden Unterschiede in der Granulierung der epitheloiden Zellen des juxtaglomerulären Apparates nach einer vorübergehenden einseitigen Nierenischaemie an der Ratte zu studieren. Solche Aufgabe erfordert zunächst die Ermittlung von Methoden, die eine geeignete Grundlage für die Erfassung der Sekretgranula in den epitheloiden Zellen sind. Diesbezügliche Angaben in der Literatur gehen zum Teil noch weit auseinander.

Ich hatte mir vorgenommen, verschiedene intravitalmikroskopische und postmortale histologische Methoden zu vergleichen. Sodann sollte versucht

werden, in Semidünnschnitten (nach Vestopaleinbettung) den Granulagehalt pro epitheloide Zelle durch Auszählungen an mindestens 100 Zellen in der äußeren Nierenrinde zu ermitteln. Schließlich mußte der Granulationsindex bei verschiedenen Zeitwerten nach einer unilateralen Nierenischaemie jeweils in ganzen Nierenlängsschnitten errechnet werden. Für die Beurteilung der pathologischen Veränderungen dienen die Verhältnisse in der Normalniere gesunder Vergleichstiere und die Befunde in der nicht unterbundenen rechten Niere der Versuchstiere als Ausgang und Bezugspunkt.

Derartige Untersuchungen haben nicht nur Bedeutung für die allgemeine Zellpathologie. Sie können auch von Nutzen für die Klinik sein, indem sie uns Hinweise auf Regulationsmöglichkeiten z.B. bei einem akuten Nierenversagen geben.

In den letzten Jahren sind mehrere Mitteilungen von Einzelbefunden am juxtaglomerulären Apparat in Nieren von Menschen mit verschiedenen Prozessen und in Nieren von Tieren nach experimentellen Maßnahmen erschienen, an die differente funktionelle Vorstellungen geknüpft worden sind. Daher erscheint es nützlich, zunächst einen ordnenden Überblick über das bisher Bekanntgewordene zu geben.

Geschichtlicher Rückblick

1925 beschrieb RUYTER in der Niere der weißen Maus die besondere Wanddifferenzierung der Arteriole vor deren Eintritt in das Glomerulum. In seiner Arbeit "Über einen merkwürdigen Abschnitt der Vasa afferentia der Mäuseniere" wies RUYTER darauf hin, daß aus glatten Muskelzellen epitheloide Zellen entstehen können. Außerdem bemerkte er, daß in zuführenden Arteriolen die Membrana elastica interna fehlt. OBERLING hat 1927 nachgewiesen, daß sich epitheloide Zellen auch in menschlichen Nieren finden und daß sie sich über die Adventitia der afferenten Arteriolen hinaus ausdehnen können. Er hat in ihnen Cytoplasmagranula beschrieben, die sich mit Fuchsin anfärben. OKKELS und PETERFI (1929) stimulierten verschiedene Gefäßsegmente der Niere mechanisch und konnten zeigen, daß die

Glomerulumschlingen bei solcher Reizung nicht reagieren, während der "neuromyoarterielle Apparat" sich heftig kontrahiert. Daraus schlossen sie auf seine regulierende Wirkung für die Nierendurchblutung.

1932 fiel GOORMAGHTIGH eine gewisse Ähnlichkeit der präglomerulären Gefäßstruktur der menschlichen Niere mit den arteriovenösen Anastomosen der Haut auf. Er bezeichnete die Zellen, die er zusätzlich zu den epitheloiden Zellen der Media in deren Umgebung fand, als "Pseudo-Meissner-Zellen". GOORMAGHTIGH lokalisierte später die Pseudo-Meissner-Zellen (jetzt allgemein GOORMAGHTIGH'sche Zellen genannt) in den Winkel zwischen Vas afferens und efferens. Sie stehen dadurch in nahem Kontakt zur Macula densa, der er eine sensorische Funktion zuschrieb. Auf diesem Wege sollten Informationen vom Tubulusepithel zur präglomerulären Arteriole gelangen können.

1936 hat BECHER über kleine, kompakte Inseln aus hellen kubischen Epithelien und über kolloidgefüllte Epithelbläschen berichtet, die in der Nähe der Arteriola afferens häufig zwischen zu- und abführender Arteriole liegen. Diese paraportalen Zellgruppen sind offenbar abgelöste Teile des Nephron. BECHER glaubte, daß sie schwellfähig seien und vertrat die Meinung, sie riefen durch Absonderung von H-Substanzen eine Quellung des Polkissens hervor und könnten damit rein mechanisch einen Einfluß auf die Glomerulumdurchblutung ausüben.

1939 haben dann GOORMAGHTIGH und GRIMSON die Vermutung ausgesprochen, daß die epitheloiden Zellen wahrscheinlich Renin bilden. Durch seine endokrine Tätigkeit sollte der juxtaglomeruläre Apparat nicht nur auf die lokale Blutdurchströmung der Niere, sondern auch auf den arteriellen Blutdruck des gesamten Organismus einen Einfluß ausüben.

1962 haben BARTTER und Mitarbeiter ein Krankheitssyndrom beschrieben, bei dem eine primäre Angiotensinresistenz des Gefäßsystems zum sekundären Hyperaldosteronismus und zur diffusen Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates führt.

BOHLE und WALVIG stellten 1964 die Bedeutung des Inkretes der granulier-

ten epitheloiden Zellen für die glomeruläre Durchblutung in Frage. Denn sie beobachteten auch in den Nierenarteriolen aglomerulärer Seewasserfische einen epitheloidzelligen Wandaufbau. Die reichlichen Granula dieser Zellen entsprachen in Aussehen und färberischem Verhalten denen glomerulahaltiger Nieren. Eine Zeitlang wurde diskutiert, daß sie womöglich gar nichts mit Renin zu tun haben. Nach neuen Untersuchungen von LAGIOS (1969) besteht aber kein Zweifel, daß Seewasserfische Renin besitzen; es ist hitzestabil, nicht dialysierbar und im Versuch an der lebenden Ratte wirksam.

1965 war der juxtaglomeruläre Apparat Hauptthema des IV. Symposions der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie. Seitdem wird er von den meisten Autoren mit der Bildungsstätte des Renins identifiziert. Es ist aber zuzugeben, daß bis jetzt nicht endgültig geklärt ist, ob die epitheloiden Zellen ausschließlich Renin und sonst nichts anderes produzieren. REMMELE denkt daran, daß sie wahrscheinlich auch Erythropoietin bilden. Für den Kliniker ist von besonderem Interesse die Bedeutung des Renin-Angiotensin-Systems für die Regulierung des systemischen Blutdruckes und für die Pathogenese des renalen Hypertonus.

Beobachtungsgut und Untersuchungsart:

Die Untersuchungen erfolgten an 65 Albinoratten (männlich, 3 - 6 Monate alt, 230 - 300 g schwer). Die Tiere wurden bei gleicher Raumtemperatur (20° - 25°C), gleichen Lichtverhältnissen (Tageslicht), gleicher Ernährung (Altromin R, Wasser ad libidum) und in gleichen Käfigen (Makrolonkäfige) gehalten. Zur Erzeugung einer einseitigen absoluten Nierenischaemie wurde in Aethernarkose eine mediane Laparotomie durchgeführt. Unter aseptischen Kautelen wurde der linke Nierenstiel einschließlich des Ureters 60 Minuten lang abgeklemmt. Die Niere wurde zusätzlich dekapsuliert, um eine etwaige Kollateralversorgung über die Kapselgefäße auszuschließen.

Bei einigen Tieren wurde an die Nierenischaemie eine Vitalfärbung entweder mit Bismarckbraun-Nilblausulfat oder mit Neutralrot angeschlossen

(siehe Anhang). Bei den anderen Versuchstieren wurde die Operationswunde schichtweise verschlossen. Nach einer postischaemischen Manifestationszeit von 2, 6 und 12 Stunden sowie 1, 1 1/2, 2, 2 1/2, 3, 3 1/2, 4, 5, 7, 9 und 12 Tagen wurde jeweils bei mehreren Tieren eines Zeitwertes eine Vitalfärbung durchgeführt. Die Laparotomie erfolgte jetzt in Nembutalnarkose, da dieses Narkotikum weder eine wesentliche Veränderung der Nierendurchblutung, noch eine Alteration der Polkissenzellen in Bezug auf deren Granulierung bewirken soll (ROSENBAUER). Nach Freilegung der Aorta abdominalis und der Vena cava caudalis wurden, nach Möglichkeit gleichzeitig, 2 ml der körperwarmen und frisch zubereiteten Farbstofflösung in die Aorta abdominalis und 1 ml in die Schwanzvene oder in die Vena cava caudalis injiziert. Zur Anwendung kamen eine Mischung aus einer 1,5 %igen Bismarckbraun-Lösung (basischer Diazofarbstoff, Wasserlöslichkeit ca. 1,5 %, Teilchengröße 5,4 Å, pH-Wert bei 1,5 %iger Konzentration 2,77) und einer 1 %igen Nilblausulfatlösung (basischer Azofarbstoff, wasserlöslich, Teilchengröße 10,6 Å, pH 3,05) im Verhältnis 1 : 2. Als Lösungsmittel diente sterile physiologische Kochsalzlösung mit einem pH von 3,02. Bei anderen Tieren wurde der Farbstoff Neutralrot (basischer Azofarbstoff, Wasserlöslichkeit ca. 3 %, Teilchengröße 4,1 Å, pH bei 1,5 %iger Konzentration 3,2) in 1,5-%iger Lösung angewendet. Nach Abschluß der Injektion wurden die Nieren rasch entfernt, wobei - soweit notwendig - vom Hilus her dekapsuliert und dann am Gefäßstiel abgetrennt wurde. Die Versuchstiere starben durch Verbluten.

Von einer Nierenhälfte wurden jeweils dünne Rasiermesserschnitte oder Gefrierschnitte angefertigt, die andere Hälfte wurde lebensfrisch in 4 %igem Formalin fixiert.

Die Rasiermesser- bzw. Gefrierschnitte wurden sofort unter dem Fotomikroskop (Filmmaterial: Kodachrom II A) ausgewertet. Für die histologischen Färbungen (HE, v.G., Masson, Goldner, Pearse, PAS) wurden Paraffinschnitte verwendet.

Außerdem wurden Dünnschnitte von Vestopaleinbettungen hergestellt und nach MOVAT versilbert: Behandlung der Schnittpräparate mit 1 %iger Perjodsäu-

relösung, Silberlösung (Gemisch einer 3 %igen Hexamethylentetraminlösung, einer 5 %igen Silbernitratlösung und einer 2 %igen Boraxlösung im Verhältnis 8 : 1 : 1) und 3 %iger Natriumthiosulfatlösung . Pro Tier wurden 100 granulierte epitheloide Zellen der äußeren Rindenzone erfaßt, in denen jeweils die Anzahl der geschwärzten Cytoplasmagranula bestimmt wurde. Für die verschiedenen Versuchszeiten ist immer von mehreren Tieren ein Mittelwert errechnet worden.

Ferner wurden Gewebsstückchen in Helly-Lösung fixiert, in Paraffin eingebettet und nach Anfertigung dünner Schnitte nach der Methode von BOWIE gefärbt. Für die Zubereitung der Stammlösung dieser Färbung gilt folgendes: 1 g BIEBRICHs Scharlach in 250 ccm Aqua dest. lösen und in einen Becher filtern. 2 g Äthylviolett in 500 ccm Aqua dest. lösen und unter Rühren jeweils kleine Mengen in den gleichen Becher filtern. Endpunkt der Neutralisierung ist erreicht, wenn eine kleine Menge der Mischung Filterpapier nicht färbt (außer Präzipitat selbst). Filtern und Trocknen der Mischung. Stammlösung wird hergestellt durch Lösen von 0,2 g des getrockneten Präzipitates in 20 ccm 90 %igem Alkohol. Die Färbung geht folgendermaßen vor sich: 1. Paraffinschnitte schnell durch Xylol und Alkoholreihe in alkoholische Jodlösung bringen. Darin nicht länger als 3 Minuten belassen, dann 3 Minuten in Natriumthiosulfat einstellen. 2. Über Nacht in 2 %iges Kaliumbichromat bei etwa 40°C bringen. 3. Mit Aqua dest. abspülen und über Nacht in 20 %igen Äthylalkohol mit Zusatz von 15 Tropfen BOWIEs Stammlösung pro 100 ccm stellen. 4. Mit saugfähigem Papier trocknen. 5. Zwei- bis dreimal in Azetonbecher tauchen. 6. In eine 1 : 1 Lösung von Xylol und Zedernöl bringen, bis ein rötlich-purpurner Farbton erreicht ist. 7. Zweimal in Xylol spülen, anschließend zweimal in Benzol. 8. Eindecken.

Der Granulationsindex wird nach der Methode von HARTROFT und HARTROFT ermittelt:
In einem Schnittpräparat (durch die Längsachse der Niere) werden alle Glomerula gezählt. Bei ausgewachsenen Ratten enthält eine Schnittebene gewöhnlich 200 - 300 Glomerula. Von diesen Glomerula werden diejenigen gesondert erfaßt, die einen granulierten juxtaglomerulären Apparat besitzen

(unabhängig vom Anschnitt). Die granulierten juxtaglomerulären Apparate werden unterteilt in

\+ Zellen mit wenigen Granula um den Kern herum.

++ 1 - 3 Zellen des juxtaglomerulären Apparates, die mehr Granula im Cytoplasma enthalten als die erste Gruppe, das Zytoplasma ist aber nicht vollständig ausgefüllt.

+++ 1 - 3 Zellen des juxtaglomerulären Apparates, die mit Granula dicht vollgepackt sind, so daß die Zellen geschwollen erscheinen. Das Cytoplasma ist nicht mehr erkennbar; oder mehr als drei Zellen, die dem Stadium ++ entsprechen.

oder

++++ Mehr als drei Zellen mit dicht gepackten Granula.

1. Alle Glomerula werden addiert, also die mit und die ohne granulierten juxtaglomerulären Apparat.

2. Anzahl der juxtaglomerulären Apparate mit Stadium 1 (+) wird multipliziert mit dem Faktor 1,
   Anzahl der juxtaglomerulären Apparate mit Stadium 2 (++) wird multipliziert mit dem Faktor 2,
   Anzahl der juxtaglomerulären Apparate mit Stadium 3 (+++) wird multipliziert mit dem Faktor 4,
   Anzahl der juxtaglomerulären Apparate mit Stadium 4 (++++) wird multipliziert mit dem Faktor 8.

Die erhaltenen Werte werden addiert. Aus 1.) und 2.) wird der Index pro 100 Glomerula errechnet.

Beispiel:

Zahl d. Glomerula	+(1)	++(2)	+++(4)	++++(8)	Index
~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~	~~HH~~ II/7	~~HH~~ IIII/9	~~HH~~ I/6	II/2	
~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~	7 x 1=7	9 x 2=18	6x4=24	2x8=16	40,3
~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~					
~~HH~~ ~~HH~~ ~~HH~~ II / 137					

161 ⟶ 65

100 ⟶ x

$$x = \frac{65 \times 100}{161} = 40,3$$

ERGEBNISSE

1. Makroskopische Befunde

Schon bei Betrachtung mit bloßem Auge läßt sich die Ischaemieniere leicht von der Gegenniere unterscheiden. Nach Vitalfärbung tritt die Differenz zwischen beiden Organen noch deutlicher zutage. Wie aus der Rubrik makroskopischer Befunde in der angefügten Tabelle hervorgeht, weisen die Ischaemienieren unmittelbar nach einstündiger Nierenstielabklemmung vor allem im rindennahen Markbereich eine starke Blutfülle auf. Nach ein- bis zweitätiger Manifestation ist konstant die linke Niere vergrößert und weich, ihre Rinde ist verbreitert und blaß, die Rindenmarkgrenze ist unscharf. Nach 3 Tage langer Wiederdurchblutung ist die Gewichtsdifferenz zwischen der noch schwerer gewordenen linken und der leichteren rechten Niere am deutlichsten ausgeprägt. Die Ischaemienieren sind immer noch oedematös beschaffen. Sie sind mit Vitalfarbstoffen schwächer angefärbt als die Gegennieren. Vom 3 1/2-Tageswert an nähern sie sich - makroskopisch gesehen - allmählich wieder der Norm, sie werden kleiner, ihre Konsistenz nimmt wieder zu, nach Vitalfärbungen sind sie ebenso stark mit Farbstoff beladen wie die nicht geschädigten Gegennieren.

2. Mikroskopisches Bild nach Vitalfärbungen:

Die Nieren der Kontrolltiere (die keiner temporären Nierenischaemie unterzogen waren) bieten nach Vitalfärbung mikroskopisch folgendes Bild: der Vitalfarbstoff füllt das Lumen der kleinen Blutgefäße aus und zeichnet dadurch deutliche Gefäßkonturen (Abb. 1). Ganz leicht und diffus, mit zunehmender Entfernung vom Gefäß mehr und mehr verblassend, ist auch die Umgebung der Arteriolen und der Glomerula angefärbt, sie erscheint bei Bismarckbraun-Nilblausulfat-Färbung in einem zarten Blaugrün, während die Gefäßlichtung tiefbraungrün hervortritt. Neutralrot färbt die Gefäße kräftig ziegelrot, während die Umgebung zartrosa schimmert. Betrachtet man den Verlauf der kleinen arteriellen Gefäße, so kann man ihn mit einem

regelmäßig gebauten Bäumchen vergleichen, an dessen Endästen die Glomerula aufgehängt sind. Die Gefäßlumina des Bäumchenstammes und der abgehenden Äste scheinen dabei nicht überall gleich weit, vielmehr wechseln breite Farbstreifen abrupt mit hauchdünnen Partien ab. Dabei finden sich fadendünne Gefäßstrecken regelmäßig dicht nach dem Abgang eines Vas afferens vom Gefäßbaum und dann wieder unmittelbar vor dessen Einmündung ins Glomerulum. Auch unmittelbar vor den Verzweigungen größerer Gefäße kann man manchmal Einengungen sehen. Außerdem erkennt man vor allem an den weitlumigen Gefäßstrecken, daß die Innenkonturen keineswegs immer geradlinig gezogen sind, sondern häufig leicht gewellt oder gröber gebuckelt verlaufen. Aber trotz dieser Unterschiede im Bild der Gefäße lassen alle Glomerula an den Endästen eines solchen Bäumchens stets denselben intensiven braungrünen bzw. ziegelroten Farbton erkennen. Die Befunde stimmen in beiden Nieren völlig überein.

Nach 30-minutiger Ischaemie unterscheidet sich die rechte Niere nicht von den Kontrolltiernieren. Dagegen bietet sich in der linken Niere ein ganz anderes Bild. Neben farbkräftigen Glomerula liegen farbarme oder garnicht angefärbte Glomerula. Das Tubulussystem ist in der Umgebung der stark mit Farbstoff beladenen Glomerula diffus blaugrünlich bzw. rötlich mit Farbstoff tingiert. Um nicht dargestellte Glomerula fehlt jegliche Anfärbung von Harnkanälchen. Dicht vor dem von Farbstoff ausgesparten und daher ganz hell erscheinenden Konvolut der Glomerulumschlingen ist auch das Vas afferens in seiner färberischen Darstellung plötzlich unterbrochen. Überhaupt reihen sich am gesamten Gefäßbäumchen, besonders aber in seiner peripheren Strecke, viel häufiger als in Vergleichsnieren weite und schmale Gefäßareale aneinander.

Auch unmittelbar nach 60-minutiger Ischaemie erkennt man links eine solche unvollkommene Gefäßdarstellung (Abb. 2). 12 Stunden nach Beginn der postischaemischen Wiederdurchblutung fallen in der linken Niere außerdem nekrotische Tubuli in Form von scholligen Gebilden auf. Nach einer Manifestationszeit von 1 Tag hebt sich die linke Niere besonders deutlich von der rechten ab. Während in letzterer praktisch alle Glomerula stark angefärbt

sind, bleiben in der Ischaemieniere Glomerula und zuführende Gefäße an vielen Stellen sehr viel heller, außerdem sind häufig farbstoffreie Glomerula anzutreffen. Nach 1 1/2-tägiger Manifestation bietet sich im vitalgefärbten Gefrierschnitt der linken Niere ein ähnliches Bild, insgesamt sind sogar noch weniger Nierenkörperchen angefärbt (Abb. 3). Deutliche Gefäßnekrosen treten in der Rinde hervor. Rechts entspricht das Bild dem der normalen Kontrollniere. Erst beim 3-Tageswert ist auch die linke Niere wieder besser mit Farbstoff beladen, wobei das Gesamtbild allerdings immer noch ungleichmäßig ist, intensiv gefärbte Glomerula sind mit farbstoffreien eng benachbart. Die Rinde des Gefäßbaumes erscheint "borkig" und der Astdurchmesser ist starken Schwankungen unterworfen. Nach 3 1/2 Tagen ergeben sich ähnliche Befunde, nur mit dem Unterschied, daß insgesamt wieder mehr farbintensive Glomerula vorhanden sind. Am 4. Tag nach der Ischaemie nähert sich die Farbdarstellung der linken Niere langsam der Norm. Vom 5. Tage an kann man nach Vitalfärbung im allgemeinen nur noch geringe Unterschiede zwischen rechter und linker Niere feststellen (Abb. 4). Nach 7, 9 und 12 Tagen gleichen sich bei der Vitalfärbung die Ischaemienieren und die normalen Nieren von Kontrolltieren hinsichtlich ihrer Gefäßdarstellung in allen Provinzen.

3. Histologische Beobachtungen:

Es wird von den Befunden in der Niere normaler Kontrolltiere ausgegangen. Man findet in der Wand der Arteriolen, besonders der Vasa afferentia, außer Endothelien und glatten Muskelzellen epithelähnliche (sogenannte epitheloide) Zellen. Sie sind meist zirkulär angeordnet, wobei sich epitheloide Zellringe mit epitheloidfreien Arealen, die aus gewöhnlichen glatten Muskelzellen bestehen, abwechseln können. Ebenso wie bei der Maus scheint auch bei der Ratte die Verteilung der Epitheloidzellringe sowie deren Form und Zusammensetzung aus granulierten und nicht granulierten Zellen ziemlich willkürlich zu sein. Bevorzugt treten granulierte epitheloide Zellen aber an Gefäßverzweigungen und konstant am Gefäßpol der Glomerula auf, wo sie zur

Tubulusseite hin eng an die Basis eines bestimmten Abschnittes des distalen Konvolutes, nämlich an die Epithelien der Macula densa, angelagert sind (Abb. 5).

Die glatten Gefäßmuskelzellen werden von Bündeln von Myofilamenten durchzogen. Sie sind schmaler als epitheloide Zellen und haben oft eine ovaläre Form. Ihr Zellkern ist vielfach eingebuchtet. CAIN und KRAUS haben in glatten Muskelzellen nur eine geringe Entwicklung von Lamellen des endoplasmatischen Retikulums, spärliche freie Ribosomen und wenige Mitochondrien in Kernnähe beschrieben.

Im Gegensatz dazu sind die epitheloiden Zellen größer und mehr rundlich oder kubisch. Sie besitzen nach CAIN und KRAUS ein stärker entfaltetes endoplasmatisches Retikulum, viele freie Ribosomen, reichliche Mitochondrien und meist mehrere gut ausgeprägte Golgikomplexe; nur noch in der Zellperipherie sind schmale Bündel von Myofilamenten vorhanden. In manchen epitheloiden Zellen, vor allem der äußeren Rindenzone, finden sich im Cytoplasma mehr oder weniger reichliche Granula, die sich mit PAS kräftig rot und bei der Versilberung nach MOVAT schwarz darstellen. Die Kerne derart granulierter epitheloider Zellen sind - verglichen mit den Kernen glatter Gefäßmuskelzellen - groß, rund, chromatinlocker und mit einem deutlichen Nucleolus versehen.

Insgesamt sind die granulierten Zellen großleibiger als die nicht granulierten epitheloiden Zellen, so daß dort, wo mehrere Exemplare nebeneinander liegen, die Gefäßwand verbreitert ist (Abb. 5 b). An Stellen mit Polsterbildungen schieben sich granulierte epitheloide Zellen in der Gefäßwand in mehreren Lagen übereinander. Die Lumenkontur kann durch mehrere solche hintereinander geschaltete Vorbuckelungen gezackt aussehen, was in Übereinstimmung mit den mikroskopischen Befunden nach Vitalfärbung steht. Natürlich kann auch durch eine intensive Faltung der Elastica interna eine gewisse Verwerfung der Innenwand ohne Beteiligung der epitheloiden Zellen hervorgerufen werden.

In dem Winkel zwischen Macula densa, Vas afferens und Vas efferens liegen die Goormaghtigh-Zellen. Sie stehen über reichliches basalmembranartiges Material einerseits mit den Maculaepithelien, andererseits mit der Wand des Vas afferens und mit den Mesangiumzellen des glomerulären Achsengerüstes in Verbindung. Die Goormaghtigh-Zellen leiten sich von glatten Muskelzellen ab. Sie sind cytoplasmaärmer als die epitheloiden Zellen und haben meist einen kompakten, chromatindichten Kern.

Die Zeichnung i. Anhang (Abb. 6, die ich der Liebenswürdigkeit von Fräulein Dr. Brigitte Kraus, Leiterin der elektronenmikroskopischen Abteilung im Pathologischen Institut Stuttgart, verdanke) gibt eine Übersicht über ein Glomerulum und den juxtaglomerulären Apparat mit den gegenseitigen Lagebeziehungen der verschiedenen Strukturelemente zueinander. Die sog. paraportalen Becher'schen Zellen - kleine, kompakte Inseln aus hellen kubischen Epithelien und kolloidgefüllte Epithelbläschen, die zusammen mit Lymphgefäßen in der Nähe der Arteriola afferens liegen - sind bewußt nicht eingezeichnet worden.

Unmittelbar nach einer einstündigen Nierenischaemie findet man in der linken Niere, gegenüber der unversehrt gebliebenen rechten Niere und im Vergleich mit normalen Nieren von Kontrolltieren, deutliche Veränderungen. Sie sind nicht in allen Abschnitten gleichmäßig ausgebildet, sondern zeigen von Nierenbezirk zu Nierenbezirk, ja von Glomerulum zu Glomerulum Unterschiede. Manchmal sind die Vasa afferentia beim Eintritt in die Glomerula eng, ihre epitheloiden Zellen erscheinen größer als in normalen Nieren und enthalten reichliche Granula, die zusammenfließen und wie miteinander verbacken aussehen. Man hat aber den Eindruck, daß die Gesamtzahl der granulierten Zellen gegenüber der Norm vermindert ist. In anderen Nierenbezirken sind die epitheloiden Zellen der Vasa afferentia schmäler als in normalen Vergleichsnieren und frei von Sekretgranula, ihre Kerne sind länglich bzw. schmal-oval und chromatindicht, meist ohne erkennbaren Nukleolus. In der nicht abgeklemmten rechten Niere finden sich ohne regionale Unterschiede Verhältnisse, die denen in Normalnieren gleichkommen.

Nach einer postischaemischen Wiederdurchblutung von 12 Stunden beobachtet man in der geschädigten Niere in der Wand der Arteriae renculares, arciformes und corticales radiatae eine Aufrichtung von Endothelzellen mit hydropischen Veränderungen ihres Cytoplasmas. Gelegentlich lassen sich an ihnen Einzelzellnekrosen feststellen. Manche glatte Muskelzellen in Arteriolen sind blasig umgewandelt, andere erscheinen dagegen verdichtet. Viele Arteriolen lassen sektorförmige oder totale und dann mit einer Einengung der Lichtung einhergehende Homogenisierungen der Wand erkennen, die bei GOLDNER entweder schwach-grün oder rot tingiert und bei PAS stark rot gefärbt sind. Es handelt sich hier um Seruminsudationen, sie können in fibrinoide Gefäßwandnekrosen übergehen (Abb. 7a und b). In derart alterierten Arteriolenbezirken kann man Sekretgranula weder in der PAS-Färbung noch bei Versilberung nach MOVAT sehen (Abb. 8). Wieder andere Arteriolen erscheinen in ihrer Wandstruktur gut erhalten, die verschiedenen Zellelemente lassen degenerative Veränderungen nicht feststellen. Man beobachtet in ihnen sogar eine deutliche Vergrößerung von epitheloiden Zellen, vor allem unmittelbar vor Eintritt des Vas afferens in das Glomerulum. In einigen Gefäßpolen sieht man besonders stark granulierte epitheloide Zellen, deren Kerne gegenüber der Norm vergrößert sind, Einfaltungen der Kernmembran und große, tief basophile Nukleolen besitzen. Auch nicht granulierte epitheloide Zellen haben Kerne, die voluminöser als normalerweise erscheinen, in ihrem Binnenraum aufgehellt sind und vergrößerte Kernkörperchen enthalten. Interessanterweise ergibt sich eine derartige funktionelle Cytoplasma- und Kernschwellung auch in epitheloiden Zellen der rechten Niere der Versuchstiere, die öfter und zudem stärker granuliert sind als Nieren unbehandelter Vergleichstiere. Seruminsudationen oder Gefäßwandnekrosen sind in der rechten Niere erwartungsgemäß nicht zu finden.

1, 5 und 2 Tage nach einer einstündigen Ischaemie sind in der alterierten linken Niere nur noch vereinzelt Wandverquellungen in Arteriolen zu bemerken. Wo solche Veränderungen auftreten, werden sie zuweilen von Erythrocytenaggregaten in der eingeengten Arteriolenlichtung begleitet. Manche Glomerulumschlingen sind kollabiert. Der auffälligste Befund dieser Zeit-

werte ist aber eine deutliche Zunahme von granulierten epitheloiden Zellen gegenüber der Norm, sie sind sogar besonders stark geschwollen. Manchmal sind sie in ihrem ganzen Cytoplasmaleib von PAS-positiven Sekrettropfen bzw. in der MOVAT-Färbung von geschwärzten Granula angefüllt. Dabei gewinnt man den Eindruck, daß die Granula in der Zellperipherie konfluieren. Lichtmikroskopisch läßt sich ein Austritt von Sekretmaterial in den extrazellulären Raum nicht erkennen. Auch in Goormaghtigh-Zellen fällt jetzt eine Flächenzunahme der ganzen Zelle und ein reicher Gehalt an Cytoplasmagranula auf.
In der rechten Niere ist die Gefäßarchitektur normal erhalten. Es scheint aber auch hier eine Zunahme der Granulierung in den epitheloiden Zellen eingetreten zu sein.

Nach 3-tägiger Manifestationszeit sind in der linken Niere der Versuchstiere in den epitheloiden Zellen mehr Granula als normalerweise zu sehen. Bei PAS, Pearse und Goldner sind frische Seruminsudationen und fibrinoide Verquellungsnekrosen in der Wand von Arteriolen nicht mehr erkennbar. Man findet vielmehr allerlei regeneratorische Prozesse: wo zu früheren Zeitpunkten Nekrosen von glatten Muskelzellen und epitheloiden Zellen zu beobachten waren, sieht man jetzt einen Ersatz der untergegangenen Gefäßwandzellen durch mitotische Regeneration. Die Gegennieren unterscheiden sich praktisch nicht von den Kontrollnieren.

5 Tage nach Beendigung der Nierenischaemie ist zwischen linker Niere und rechter Niere der Versuchstiere histologisch kein auffälliger Unterschied am juxtaglomerulären Apparat mehr zu bemerken. Sie entsprechen den von den Kontrolltieren her gewohnten Normalbefunden. Das gilt sowohl für HE-, van Gieson-, Goldner-, PAS-, Pearse-,Masson- wie für Movat-Färbungen.

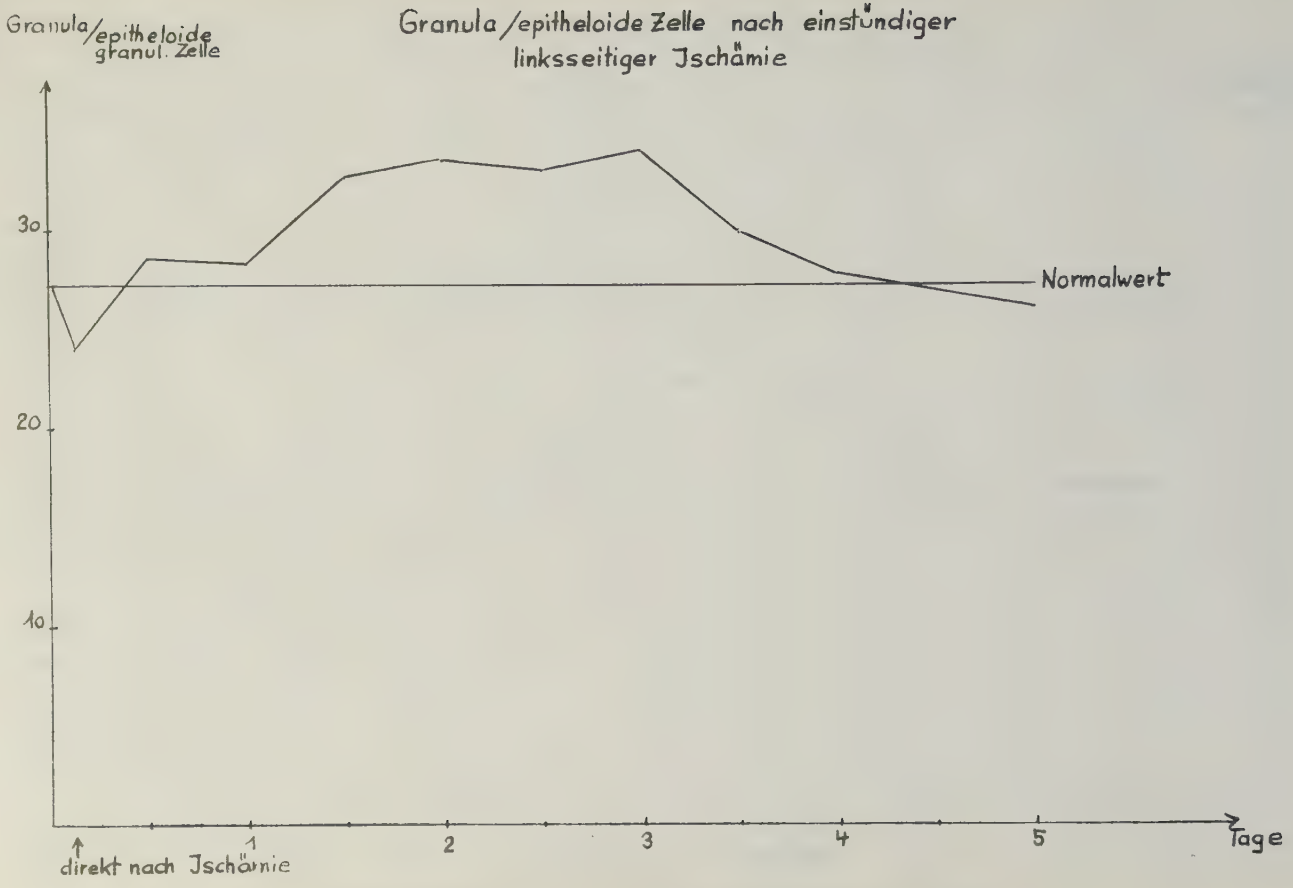
Die Tiere, die 7, 9 und 12 Tage überlebt haben, zeigen praktisch an den kleinen Gefäßen und den Glomerula sowie an den epitheloiden Zellen dieser Gefäßprovinz ganz gleichartige Befunde wie die Nieren von gesunden Kontrolltieren.

Auf die histologischen Veränderungen des Tubulusapparates soll in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden. Die ischaemischen Tubulusalteratio-

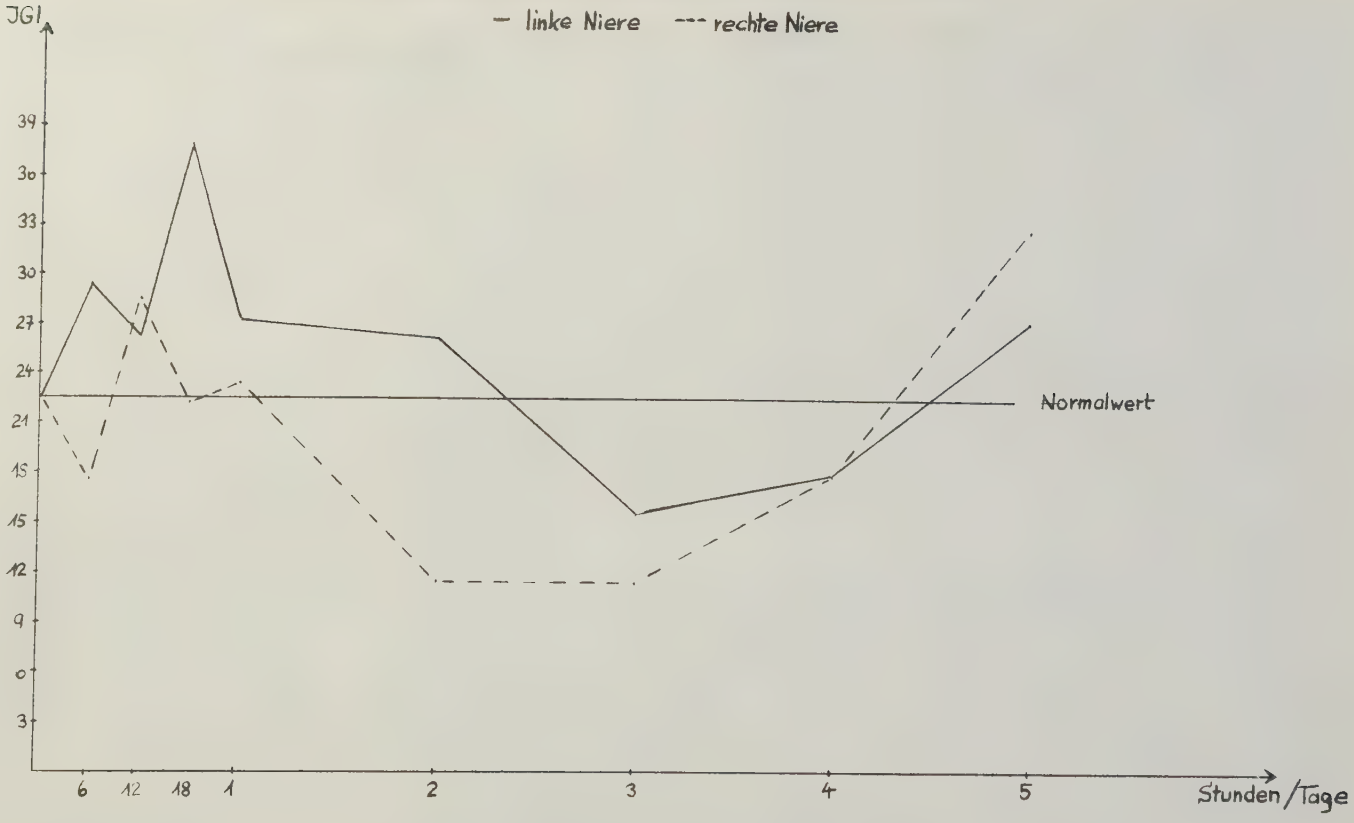
nen sind ausführlich von anderen Autoren schon vor langem beschrieben worden. Unsere Beobachtungen decken sich mit den bekannten Befunden, so daß wir auf die früheren Mitteilungen von CAIN und FAZEKAS sowie OPITZ, ROTTER und HILSCHER, ZIMMERMANN und BOHLE verweisen können. Hier sei nur soviel gesagt: 6 und 12 Stunden nach einer einstündigen linksseitigen Nierenischaemie findet man im distalen Konvolut, auch im Bereich der Macula densa, starke hydropische Cytoplasmaveränderungen, die mitunter in Einzelzellnekrosen übergehen. Dabei ist in diesem Tubulusabschnitt immer die Form der Cytolyse verwirklicht. Koagulationsnekrosen sind in der Macula densa nicht zu sehen. In der Wiedererholungsphase sieht man in den Präparaten, die nach MOVAT versilbert wurden, im Cytoplasma verschieden große, teils rundliche, teils stäbchenförmige Gebilde, die ebenso schwarz tingiert sind wie die Granula in den epitheloiden Zellen der Vasa afferentia. Es hat den Anschein, daß auch Mitochondrien und Hyaline Eiweißtropfen durch die MOVAT-Färbung darstellbar sind.

4. Auszählung der Cytoplasmagranula in MOVAT-Versilberungen

Die Ergebnisse der Untersuchungen über den zahlenmäßigen Gehalt an Silbergranula in den epitheloiden Zellen im Verlaufe der postischaemischen Wiederdurchblutung der linken Niere veranschaulicht die folgende Tabelle. Die Zahlen sind Mittelwerte von mehreren Tieren pro Zeitwert und aus 100 granulierten Zellen pro Tier.


Granula/epitheloide granul. Zelle
Granula/epitheloide Zelle nach einstündiger linksseitiger Ischämie
30
20
10
Normalwert
1
2
3
4
5
Tage
direkt nach Ischämie

Granulationsindex nach einstündiger linksseitiger Ischämie



5. Granulationsindex in BOWIE-Färbungen (ermittelt nach der Methode von HARTROFT und HARTROFT)

Auf eine Wiedergabe der Strichlisten mit den Ergebnissen an jeweils 200 - 300 Glomerula pro untersuchten Zeitwert soll hier verzichtet werden. Die Befunde werden tabellarisch zusammengefaßt. Es handelt sich um durchschnittliche Zahlenwerte jeweils von der ischaemisierten linken Niere und von der unversehrt gebliebenen rechten Niere der Versuchstiere.

Erörterungen

Zunächst haben die eigenen Untersuchungen erneut bestätigt, daß eine einstündige linksseitige Nierenischaemie durch Abklemmung des Nierenstieles mit anschließender Wiederdurchblutung bei der Ratte zu einer lange anhaltenden Oligurie des geschädigten Organes führt. Gleichzeitig resultiert, wie EISENBACH, CAIN und STEINHAUSEN schon früher gezeigt haben, eine Polyurie der unversehrt gebliebenen rechten Niere. CAIN und EISENBACH geben die Herabsetzung der tubulären Stromstärke nach 2-tägiger Manifestation gegenüber Kontrolltieren mit 72 % an. Die tubuläre Rückresorption ist zu dieser Zeit um etwa 2/3 der Norm eingeschränkt. Ursache der Tubulusinsuffizienz sind ausgedehnte ischaemische und hypoxische Epithelläsionen.

Es hat sich ferner gezeigt, daß die Gefäßschäden in der Ischaemieniere geringgradiger und kurzfristiger als die Tubulusalterationen sind. Am meisten befallen werden die Arteriolen. An ihnen sind strukturelle Veränderungen aber nicht gleichmäßig in allen Rindenbezirken sichtbar, sondern sie sind ausgesprochen fleckförmig im Nierenparenchym verteilt und dann immer nur sektorförmig in der Gefäßwand entwickelt. Im Laufe des ersten Tages der postischaemischen Wiederdurchblutung findet man ödematöse Aufquellungen der Arteriolenwand infolge Durchtränkung mit Bluteiweiß. Glatte Muskelzellen sind manchmal von zahlreichen kleinen Vacuolen durchsetzt oder durch eine einzige große hydropische Vacuole aufgetrieben. Es gibt aber auch gegensätzliche Veränderungen, nämlich Verdichtungen und Homogenisierungen von Cytoplasma und Kern. Hin und wieder findet man Übergänge solcher Zellschädigungen in Cyto-

lysen oder Koagulationsnekrosen. Davon können auch die epitheloiden Zellen der Vasa afferentia betroffen sein.

Am ersten Tage der postischaemischen Wiederdurchblutung sind die histologischen Befunde an den epitheloiden Zellen der zuführenden Arteriolen sehr verschieden. Außer vacuolisierten, transparent erscheinenden und mit einem kleinen, chromatindichten Kern versehenen epitheloiden Zellen beobachtet man in anderen glomerulären Gefäßpolen normal aussehende epitheloide Zellen und in wieder anderen Nephronen deutlich geschwollene epitheloide Elemente mit einem leicht basophilen Cytoplasma und mit großem Kern, der chromatinlocker ist und einen großen Nukleolus besitzt. Mit weiterer Erholung gewinnt man den Eindruck einer zahlenmäßigen Zunahme von epitheloiden Zellen. Auch ist jetzt eine Schwellung von Goormaghtigh-Zellen zu bemerken. Charakteristisch für die Restitutionsphase ist ferner ein vermehrtes Auftreten von zweikernigen epitheloiden Zellen. Die Pearse-Färbung und die Versilberung nach MOVAT zeigen eine Vermehrung basalmembranartiger Substanzen in der Wand von Vasa afferentia, oft auch zwischen einem Vas afferens und der Macula densa und in dem Winkel, den die Macula densa, das Vas afferens und das Vas efferens bilden. Dieses PAS-positive und versilberbare Material setzt sich zum Teil bis in das Mesangium fort. Ähnliche Befunde sind von BOHLE, HENNEBERT sowie LANGER und kürzlich erst wieder von CAIN und KRAUS beschrieben worden.

Fragt man sich nach der Bedeutung dieser zellulären Gestaltveränderungen, so spricht alles dafür, daß nach Lösen der Gefäßklemme viele glatte Muskelzellen und epitheloide Zellen in den Arteriolen durch die temporäre Nierenischaemie geschädigt sind. Die meisten derart getroffenen Zellen erholen sich aber ziemlich schnell und lassen nach ihrer Restitution eine deutliche Vergrößerung ihres Cytoplasmaleibes und eine Volumenzunahme ihrer Kerne als Ausdruck einer postischaemischen,kompensatorischen,funktionellen Zell- und Kernschwellung wahrnehmen. Die zahlenmäßige Vermehrung von epitheloiden Zellen am 2., 3. und 4. Tage der Manifestation erklärt sich einmal aus einer Transformierung von glatten Muskelzellen in epitheloide Zellen und zum anderen aus einer echten mitotischen Neubildung epitheloider Zellen, wofür die histologisch registrierten Mitosen sprechen.

Für die Beurteilung der Arbeitshypertrophie der epitheloiden Zellen in den Vasa afferentia ist aber nicht nur die Größenzunahme dieser Elemente entscheidend. Vielmehr interessiert in solchem Zusammenhang ganz besonders das Verhalten des Cytoplasmainhaltes. Ich bin davon ausgegangen, daß vor allem die Sekretgranula des Zell-Leibes unter verschiedenen funktionellen und experimentellen Bedingungen Änderungen ihrer Anzahl, ihrer Größe und ihrer äußeren Gestalt durchmachen. Daher erhebt sich zunächst die Frage nach dem Wert der von mir benutzten Methoden zur Darstellung der Cytoplasmagranula und zur Bestimmung des Granulations-Index. Es muß also die Aussagekraft dieser Verfahren kritisch überprüft werden.

Trotz genauer Einhaltung der von ROSENBAUER angegebenen Vorschriften ist es mir in keinem Fall gelungen, die granulierten epitheloiden Muskelzellen in Vitalfärbungen mit Bismarckbraun-Nilblausulfat oder mit Neutralrot elektiv darzustellen. Ein Vergleich zwischen vital gefärbten Schnittpräparaten und Paraffinschnitten sowie Semidünnschnitten hat sogar ergeben, daß die von ROSENBAUER propagierten Vitalfärbungen m.E. zur Lokalisation der granulierten Zellen und erst recht zu einer Beurteilung ihres Granulagehaltes ganz und gar ungeeignet sind. Mit den Vitalfärbungen kann ich lediglich zeigen, daß noch lange nach einer einstündigen Nierenischaemie in der Nierenrinde Blutverteilungsänderungen bestehen und daß manche Glomerula überhaupt nicht mit Vitalfarbstoff dargestellt sind. Eine Kongruenz von nicht angefärbten Abschnitten der Vasa afferentia und Glomerula einerseits und auffälligen Veränderungen in den epitheloiden Zellen dieser Gefäßbezirke andererseits ist aber nicht erkennbar. Wir sehen auch keine Hinweise darauf, daß ein Durchblutungsstop in den durch Vitalfarbstoffe nicht dargestellten Gefäßprovinzen etwa durch eine Quellung des Polkissens von BECHER bedingt sein könnte. D.h. mit anderen Worten, die von BECHER vertretene Auffassung einer rein mechanischen Regulierung der Glomerulumdurchblutung durch die paraportale Zellgruppe ist in den eigenen Versuchen nicht zu stützen.

Sodann hat sich erwiesen, daß auch die Auszählung der Cytoplasmagranula in Ultradünnschnitten, die nach MOVAT versilbert waren, nicht geeignet ist

für eine verbindliche Aussage über den aktuellen Funktionszustand der epitheloiden Gefäßzellen. Denn es werden bei diesem Verfahren nicht nur die spezifischen Sekretgranula (d.h. die Renin-Granula), sondern auch andere intracytoplasmatische Gebilde angefärbt, wie z.B. unspezifische Granula (Pigmente), hyaline Eiweißtropfen und vor allem auch Mitochondrien (vgl. Abb. 5 und besonders Abb. 8a). Aus dem Grunde können die Ergebnisse meiner Auszählungen von Granula in jeweils 100 granulierten epitheloiden Zellen pro Versuchstier nicht repräsentativ sein für die tatsächliche sekretorische Leistung dieser Elemente nach einer temporären Nierenischaemie. Die Werte enthalten zu große Fehlermöglichkeiten.

Indessen verhält es sich anders mit der Bestimmung des Granulationsindex in BOWIE-Färbungen von Nierenlängsschnitten nach der Methode von HARTROFT und HARTROFT. Die BOWIE-Färbung scheint nach unseren bisherigen Erfahrungen am günstigsten zu sein, weil sie lichtmikroskopisch besonders die als spezifisch angesehenen Granula anfärbt und sie daher mengenmäßig leicht erfassen läßt (Abb. 9).

Was läßt sich nun aus den ermittelten Werten des Granulationsindex nach einer einstündigen linksseitigen Nierenischaemie (die in der vorne wiedergegebenen Tabelle zusammengefaßt sind) ablesen? Zunächst ergibt sich am ersten und am zweiten Tage nach der Ischaemie ein deutlicher Anstieg des Granulationsindex in der linken Niere, der zusammen mit den übrigen cytologischen und karyologischen Befunden als Ausdruck einer De-novo-Synthese von Sekretgranula aufgefaßt werden muß. Er zeigt also eine vermehrte funktionelle Leistung dieser Zellen an. Interessanterweise reagiert auch die unversehrt gebliebene rechte Niere der Versuchstiere mit Abweichungen des Granulationsindex von der Norm, und zwar unmittelbar nach Beendigung der Nierenischaemie mit einem Abfall und dann von der 6. bis zur 12. Stunde der Wiederdurchblutung mit einem Anstieg des Granulationsindex. Ebenso eindrucksvoll ist nach der Steigerung des Granulationsindex in der linken und rechten Niere dessen Abfall weit unter die Norm, was ich als Hinweis auf eine jetzt erfolgte Abgabe der Sekretgranula aus den epitheloiden Zellen erachte. Dabei ist die gesunde rechte Niere verständlicherweise zeitlich etwas voraus.

Erst am 5. Tage der Manifestation ergibt sich dann in beiden Nieren wieder ein erneuter Anstieg des Granulationsindex, über dessen weiteren Verlauf ich allerdings mit meinen Untersuchungen keine Aussagen machen kann.

Von entscheidender Bedeutung ist nun die Frage, ob man aus einer reichhaltigen Granulierung einer epitheloiden Muskelzelle direkt auf eine aktuelle Steigerung ihrer synthetischen Aktivität schließen darf. Ich möchte zusammen mit CAIN und KRAUS diese Frage in der vorliegenden Formulierung nicht ohne weiteres bejahen. Denn ein Vergleich mit anderen inkretorischen Zellen, etwa der Hypophyse, zeigt, daß als Ursache für eine intrazelluläre Anhäufung von Sekretprodukten auch eine Speicherung und zuweilen sogar eine Hemmung der Sekretabgabe aus der Zelle in Betracht kommen kann. Sekretorisch besonders aktive Zellen haben bei überstürzter Abgabe ihres Produktes, bedingt durch erhöhten Bedarf im Organismus, oft ein lichtoptisch leeres Cytoplasma. Die lichtmikroskopisch feststellbare Granulierung eines einzelnen Zeitwertes kann also, für sich allein betrachtet, Zeichen einer augenblicklichen synthetischen Aktivität der betreffenden Zelle sein, sie kann aber ebensogut eine postsynthetische Ruhephase mit bloßer Stapelung der gebildeten Substanz anzeigen, und sie kann schließlich auf eine Störung des Abgabemechanismus, d.h. des eigentlichen Sekretionsprozesses , hindeuten.

In den vorliegenden Untersuchungen gestattet aber die Verlaufskurve des Granulationsindex über mehrere Tage vor und nach der Nierenischaemie eine klare Aussage. Deren wichtigstes Ergebnis ist die postischaemische Synthesesteigerung der epitheloiden Gefäßzellen und eine nur geringe Verweildauer der Sekretgranula im Cytoplasma dieser Elemente, weil die Substanz im Organismus sofort gebraucht wird, was sich dann in einer Abnahme des Granulationsindex gegenüber der Norm dokumentiert. Vielleicht zeigen die Verhältnisse in der graphischen Darstellung nach 5-tägiger Manifestation den Übergang zu einer beginnenden Normalisierung der Durchblutung in der Niere an.

Und dann gibt es noch einen anderen interessanten Befund. Die in der äußeren Rindenzone gelegenen juxtaglomerulären Apparate enthalten konstant weitaus mehr Granula als die juxtaglomerulären Areale im inneren, marknahen Rin-

denbereich der gleichen Niere. Diese Feststellung haben außer CAIN und KRAUS schon vor längerem BROWN und Mitarbeiter sowie FRIEDBERG gemacht. Außerdem ist es anderen Autoren mit Hilfe von Mikrodissektionsmethoden und Differentialzentrifugierungen von Nierenhomogenaten gelungen, in der äußeren Nierenrinde einen höheren Reningehalt als in der inneren Rindenzone nachzuweisen (FAARUP, BROWN und Mitarbeiter sowie DENGLER und REICHEL). Das könnte womöglich dafür sprechen, daß die innere, juxtaglomeruläre, reninarme Rindenzone anderen Regulationen unterliegt als die äußeren Rindenareale.

Die hier beschriebenen Tierversuche haben Modellcharakter. Mit ihrer Hilfe soll versucht werden, einige Hypothesen und Theorien zur Frage der Regulation von Durchblutung und Filtration der Glomerula nach ischaemischen Zuständen und bei hypoxischen Schädigungen der Niere anschaulich zu machen. Vielleicht ist es aber auch möglich, auf diese Weise zu einer gewissen Verfeinerung der Theorien zu kommen. Ich bin mir bewußt, daß ein tierexperimentelles Analogiemodell nur begrenzte Anwendung auf funktionelle und insbesondere pathophysiologische Abläufe beim Menschen haben kann. So kann auch unser Modell nicht etwa als Abbild eines akuten Nierenversagens beim Menschen gelten. Es ist allenfalls geeignet, einige Strukturbeziehungen aufzuzeigen, die im folgenden näher erörtert werden sollen.

Versucht man zu einer Zusammenschau aller Einzelbefunde und zu einem Einblick in die jeweiligen Regulationsprozesse am Gefäßpol der Glomerula zu kommen, so ergibt sich das folgende Bild. Eine temporäre Nierenischaemie durch Abklemmung des Nierenstiels führt gleichzeitig zu einer Alteration der Nierenarterie, der Nierenvene, der Lymphgefäße, der Nerven und des Ureters. Daher muß man damit rechnen, daß außer ischaemisch bedingten Schäden im Parenchym auch überdauernde vasale und nervale Einflüsse noch eine Zeitlang für die Nierenfunktionsstörung von Bedeutung sein können und sich womöglich überlagern. Wahrscheinlich sind an der Einschränkung oder Aufhebung der Filtration im beginnenden Wiederdurchblutungsstadium nerval ausgelöste Vasokonstriktionen beteiligt. In den ersten Stunden nach Lösen der Gefäßklemme sind viele epitheloide Zellen in den Vasa afferentia durch die voraus-

gegangene Nierenischaemie noch so stark beeinträchtigt, daß eine ausreichende Neubildung von Renin unwahrscheinlich ist. Gegen Ende des ersten Tages der Wiederdurchblutung kann man aber mit dem Aufbau zellulärer Synthesestrukturen für eine Reninproduktion rechnen, sodaß jetzt auf diese Weise Arteriolenkonstriktionen auftreten können. Ein Stimulus zur Reninproduktion kann von der Harnkanälchenseite und von der Blutbahn her erfolgen.

Die zuerst genannte Möglichkeit würde dem Macula-densa-Mechanismus entsprechen. Die Epithelien des proximalen Tubulus und des aufsteigenden Teiles der Henle'schen Schleife sind noch lange nach der Nierenischaemie strukturell und funktionell so nachhaltig alteriert, daß die Natriumrückresorption in diesen Kanälchengebieten stark vermindert ist. Der Tubulusinhalt kommt also offenbar mit einer erhöhten Natriumkonzentration an die Macula densa, die nach den Vorstellungen von THURAU und seinen Mitarbeitern die Elektrolytveränderung an die benachbarten, zur Reninsekretion befähigten Zellen weiterleitet (siehe auch GOMBA und Mitarbeiter, GUYTON sowie REEVES und Mitarbeiter). Sie würden dann mit einer Synthesesteigerung und einer Sekretabgabe antworten, die von den glatten Muskelzellen mit einer Kontraktion der Arteriole beantwortet werden würde. Es muß aber zugegeben werden, daß bis jetzt cytologisch kein hinreichender Beweis für die von THURAU und seinen Mitarbeitern angenommene Sonderleistung der Macula-densa-Epithelien gefunden werden konnte.

Sicher sind die Vorgänge in der experimentellen Ischaemieniere kompliziert und vielschichtig. Es könnte auch sein, daß der juxtaglomeruläre Apparat ein sensorisches Element enthält, das auf Volumen- oder Druckschwankungen im Vas afferens reagiert, ohne einer zusätzlichen Stimulierung über die Macula densa zu bedürfen. Wegen des Fehlens der Elastica interna im Vas afferens sind die epitheloiden Zellen Blutdruckschwankungen sogar besonders stark und unmittelbar ausgesetzt. Bei postischaemischen Blutverteilungsstörungen könnten dann in den Vasa afferentia Änderungen der Wandspannung auftreten, die ihrerseits ein "Anspringen" des Druckrezeptormechanismus bewirken würden (vgl. KELEMEN und ENDES, ENDES und Mitarbeiter, TOBIAN und Mitarbeiter, MEYER und MITTMEYER, CAIN und KRAUS).

Mit den eigenen Untersuchungen kann ich nicht entscheiden, ob die Macula-densa-Theorie (im Sinne von THURAU oder in der Modifikation von EIGLER) oder der Druckrezeptor-Mechanismus für sich allein richtig ist. Vielleicht sind beide Theorien gemeinsam beteiligt. Es ist aber auch denkbar, daß noch weitere, bisher unbekannte Faktoren in das juxtaglomeruläre Reglersystem eingreifen.

Und noch ein letztes: Über die nähere Eigenart der Sekretabgabe besitzen wir bis jetzt keine genauen Befunde. Auch die eigenen Untersuchungen haben in dieser Frage nicht weitergeführt. Rein theoretisch rechnet man mit der Möglichkeit einer lokalen Wirksamkeit des Sekretes am Gefäßpol jedes einzelnen Glomerulums. Auf der anderen Seite läßt sich aber eine Renin-Angiotensin-Wirkung als Stimulierung für eine Aldosteronbildung in der Nebennierenrinde nur über eine allgemeine Wirkung mit Ausschüttung des Sekretes in die Blutbahn verstehen. Vielleicht werden unsere bisherigen Vorstellungen über die Wirksamkeit des Renin-Mechanismus weiterführen, wenn wir in diesen beiden Fragen, welche die Eigenart der Sekretabgabe und den Ort der Sekretwirkung betreffen, nähere Aufschlüsse erhalten haben werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Es war das Ziel der Untersuchungen, die histologischen Veränderungen am juxtaglomerulären Apparat der Niere nach einer vorübergehenden einseitigen Nierenischaemie zu studieren. Dabei interessierten besonders der Gestaltwandel der glatten Muskelzellen und der epitheloiden Zellen in den Vasa afferentia sowie das Verhalten des Granulationsindex der granulierten (reninbildenden) Zellen während des akuten Schädigungsstadiums und der anschließenden Restitution.

Als Versuchstiere dienten 3 - 6 Monate alte Albinoratten. Sie erhielten eine einstündige Ischaemie der linken Niere durch Abklemmung des Nierenstieles. Die postischaemische Wiederdurchblutung betrug in abgestufter Reihe 2 Stunden bis 12 Tage.

Die Versuche führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Am ersten Tage der Manifestation finden sich oedematöse Aufquellungen der Wand von Vasa afferentia infolge Durchtränkung mit Bluteiweiß. Glatte Gefäßmuskelzellen und epitheloide Zellen zeigen hydropische Veränderungen oder Verdichtungen ihres Cytoplasmas und der Kerne, die in Zytolysen oder Koagulationsnekrosen übergehen können. Die Arteriolenschäden sind kurzfristig, sie werden rasch wieder ausgeglichen.

2. Mit zunehmender Erholung (etwa ab zweitem Tag der Wiederdurchblutung) fällt eine starke Vergrößerung von epitheloiden Zellen auf, die jetzt mit einer Zytoplasmabasophilie und mit deutlicher Kern- und Kernkörperchenschwellung einhergeht. Sie ist Ausdruck einer Arbeitshypertrophie. Außerdem kommt es zu einer zahlenmäßigen Vermehrung von granulierten Zellen, die sich einmal aus einer Transformierung glatter Muskelzellen in epitheloide Zellen erklärt, zum anderen durch mitotische Neubildung epitheloider Zellen bedingt ist. Am dritten und vierten Tage treten reichliche großkernige und mehrkernige epitheloide Zellen auf.

3. Am ersten und zweiten Tage nach der Nierenischaemie ist der Granulationsindex der epitheloiden Zellen in der linken (geschädigten) Niere ge-

genüber der Norm angestiegen. Danach fällt er unter die Norm ab. Die unversehrt gebliebene rechte Niere reagiert kompensatorisch mit, sie ist aber der linken Niere zeitlich voraus. Der Anstieg des Granulationsindex dokumentiert eine intrazelluläre de-novo-Synthese von Sekretgranula, sein Abfall ist Hinweis auf eine Abgabe von Granula aus den Zellen.

4. Die erhobenen Befunde am juxtaglomerulären Apparat werden im Zusammenhang mit einigen Vorstellungen über intrarenale Mechanismen zur Regulation von Durchblutung und Ausscheidung der Niere diskutiert.

5. Methodische Untersuchungen zur färberischen Darstellung der Sekretgranula im Zytoplasma der epitheloiden Gefäßzellen führen zu einer Ablehnung von Vitalfärbungen (Bismarckbraun-Nilblausulfat, Neutralrot) und der Versilberung nach Movat. Dagegen hat sich die Bowie-Färbung als brauchbar erwiesen, sie färbt besonders die für die Reninsynthese als spezifisch angesehenen Granula an. Die Bestimmung des Granulationsindex erfolgte nach der Methode von HARTROFT und HARTROFT.

ANHANG

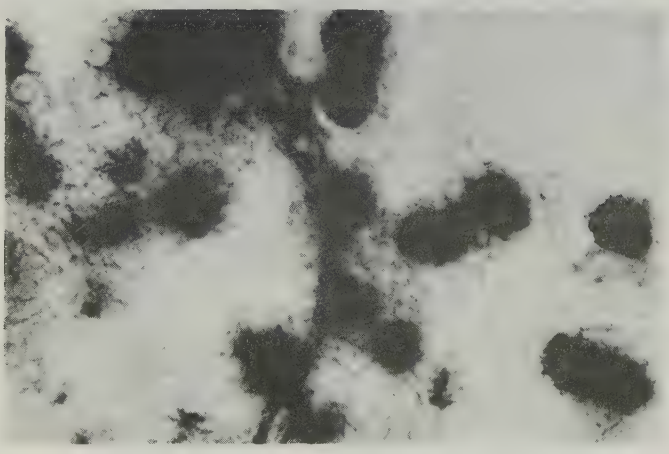


Abb. 1: Ratte 9 (unbehandeltes gesundes Tier, normale Vergleichsniere). Vitalfärbung mit Bismarckbraun und Nilblausulfat. Glomerula und Vasa afferentia mit Farbstoff angefüllt.

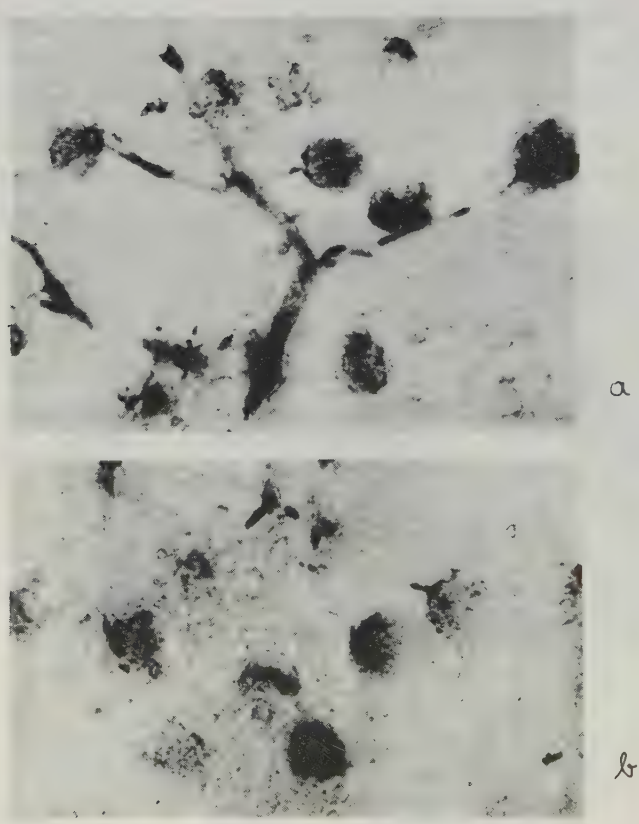


Abb. 2: Ratte 12, 60 Minuten Abklemmung des linken Nierenstieles. Vitalfärbung mit Bismarckbraun und Nilblausulfat.

a) Rechte Niere unmittelbar nach Lösen der Gefäßklemme vom linken Nierenstiel.

b) Linke Niere unmittelbar bei Beginn der postischaemischen Wiederdurchblutung.

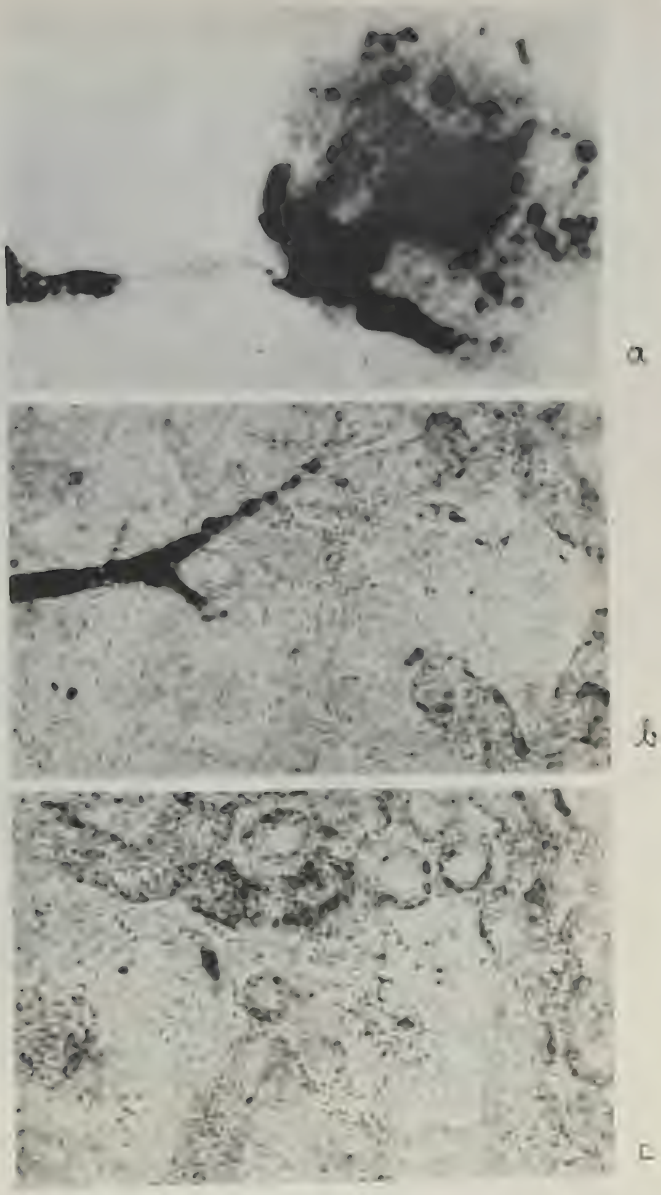


Abb. 3: Ratte 43, 60 Minuten Ischaemie der linken Niere, dann Wiederdurchblutung und 1,5 Tage Überleben. Vitalfärbung mit Bismarckbraun-Hühlausfüller.

a) Rechte Niere.
b) Linke Niere, zuführende Arteriole durch Farbstoff zum Teil dargestellt, Glomerulum ohne Farbstoff.
c) Linke Niere, Vas afferens und 2 Glomerula farbstoff-frei.

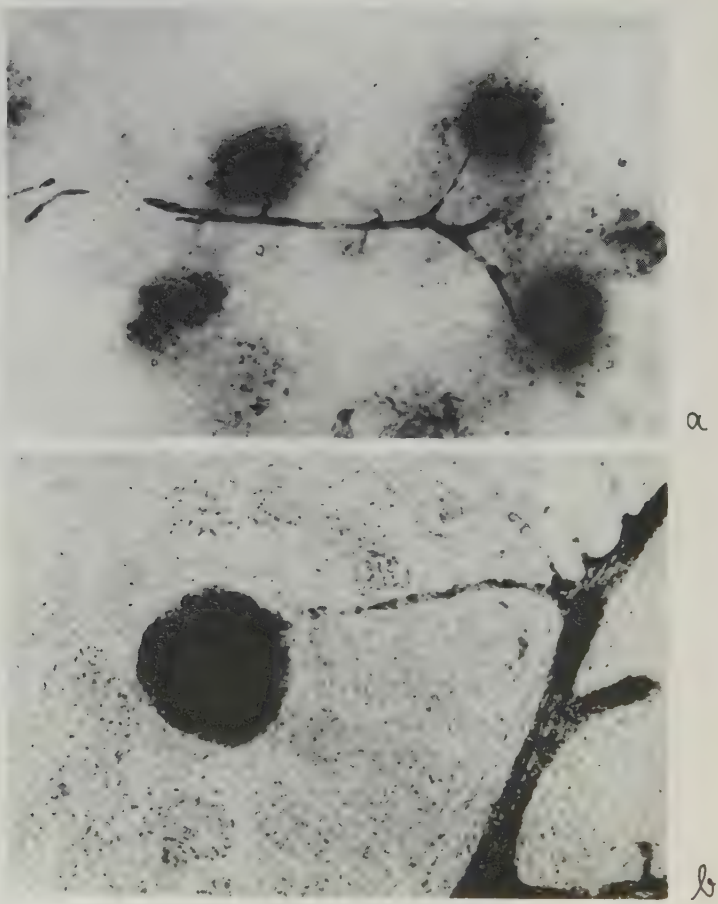


Abb. 4: Ratte 37, 60 Minuten Ischaemie der linken Niere durch Stielabklemmung, dann 4 Tage Wiederdurchblutung. Vitalfärbung mit Bismarckbraun und Nilblausulfat.

a) Rechte Niere, Gefäßbaum und Glomerula durch Farbstoff gut dargestellt.

b) Linke Niere, wieder gut durchblutet.

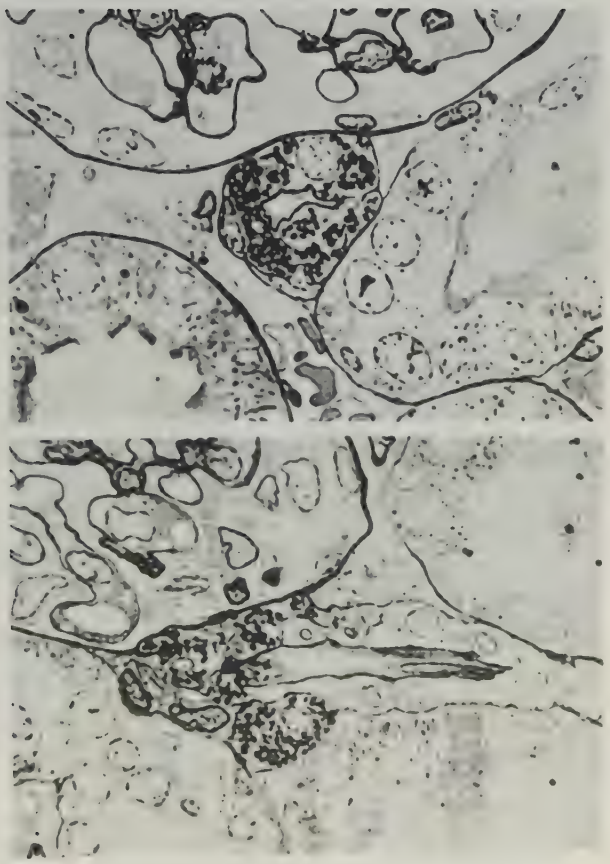


Abb. 5: Ratte 23, 60 Minuten Ischaemie der linken Niere. Danach 24 Stunden Wiederdurchblutung.
Semidünnschnitte (Vestopal), Versilberung nach Movat.
Reichliche granulierte epitheloide Zellen im Vas afferens, das der Macula densa eng anliegt.

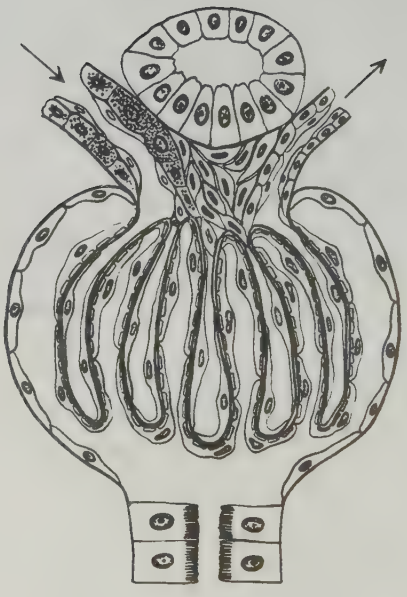


Abb. 6: Schema eines Glomerulum mit juxtaglomerulärem Apparat. Oben distaler Tubulus mit Macula densa, links anliegend Vas afferens mit granulierten epitheloiden Zellen in der Wand, rechts anliegend Vas efferens. In dem Winkel zwischen Macula densa, Vas afferens und Vas efferens Goormaghtigh-Zellen.

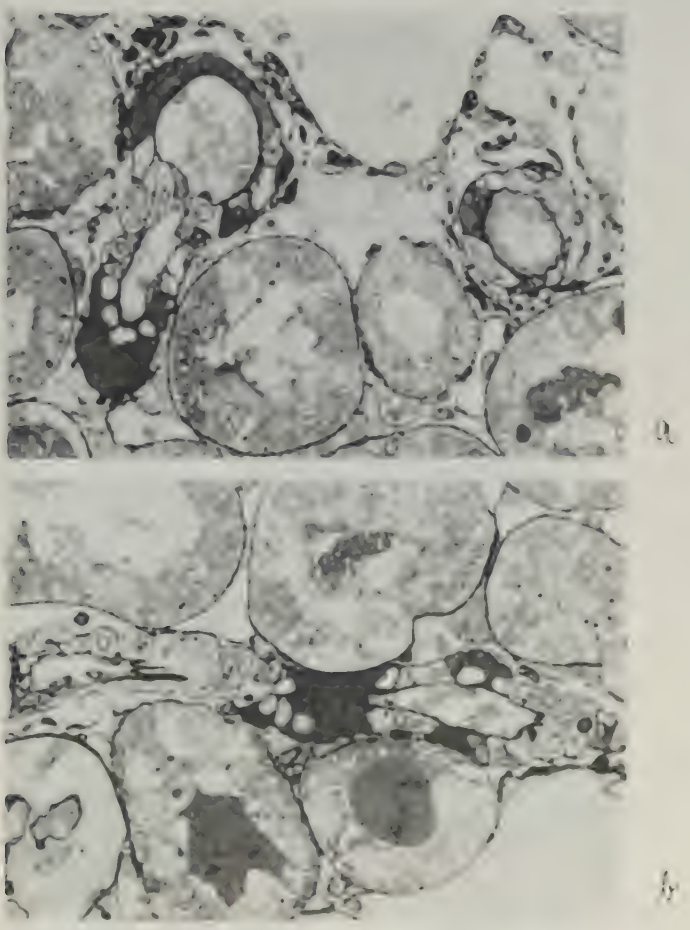


Abb. 7: Ratte, 24 Stunden Wiederdurchblutung der linken Niere nach 60 Minuten Nierenischaemie.
Semidünnschnitte, Versilberung nach Movat.

a) Kleine Arterie mit herdförmiger Seruminsudation ihrer Wand.

b) Vas afferens mit sektorförmigen Wandverquellungen und Vacuolisierungen von glatten Muskelzellen.
Keine Granulierung!

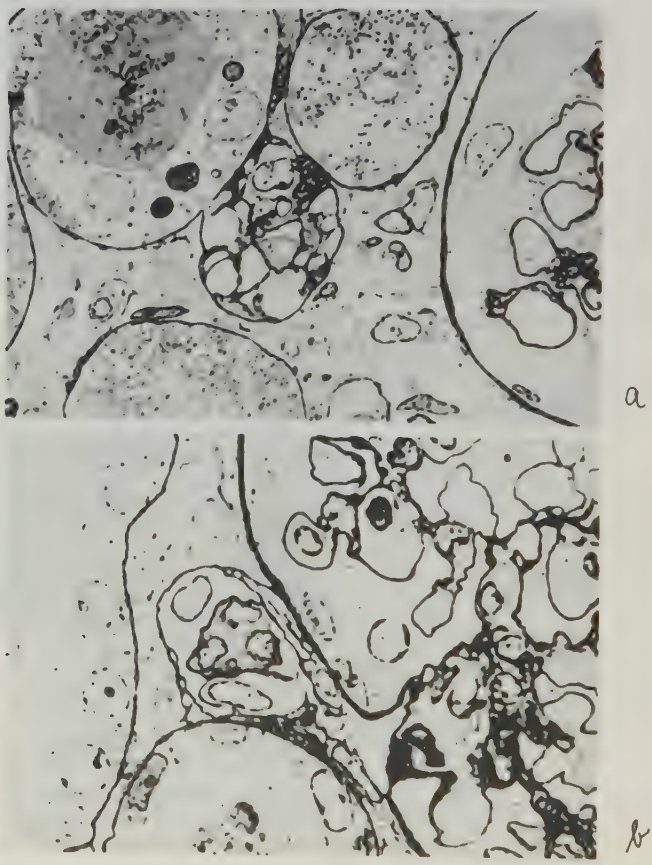


Abb. 8: Ratte 60, 24 Stunden Manifestation nach 60 Minuten Nierenischaemie.
Semidünnschnitte (Vestopal), Movatfärbung.

a) Granulafreie epitheloide Zellen im Vas afferens mit großen Cytoplasmavacuolen. Interzellulär vermehrte basalmembranartige Substanzen.

b) Ratte 35, Manifestation von 2 1/2 Tagen. Vas afferens granulafrei.

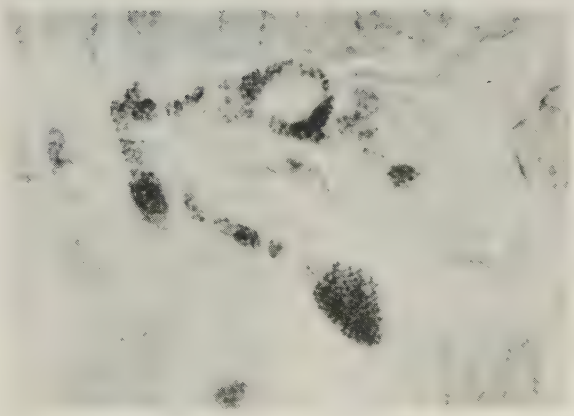


Abb. 9: Rattenniere, viele stark granulierte epitheloide Zellen eines Vas afferens. Bowie-Färbung (nach Fixierung in Helly-Lösung)

Tier Nr.	Dauer der Ischämie (Min.)	Überlebenszeit (Tage)	Art.	Farbstoff i.a. (ml)	Farbstoff i.v. (ml)	Makroskopischer Nierenbefund	Bemerkungen
1	60	7	NR	2	1	linke Niere etwas größer als die rechte, unregelmäßig gefärbt	
2	60	9	BNS	2	3	Linke Niere weich, Verwachsungen am unteren Nierenpol	
3	0	0	BNS	2,0	0	Form, Konsistenz, Größe unauffällig. Farbe: schwach blau-grün	
4	0	0	BNS	0	2,0	Form, Konsistenz, Größe unauffällig. Farbe: schwach blau-grün	Vitalfarbstoffinjektion in die vena cava
5	0	0	BNS	2,0	0	Form, Konsistenz, Größe unauffällig. Farbe: schwach blau-grün	
6	0	0	BNS	1,5	1,0	Form, Konsistenz, Größe unauffällig. Farbe: schwach blau-grün	
7	0	0	BNS	0	0,3	Form, Konsistenz, Größe unauffällig. Farbe: blau-grün tingiert	Tod nach Injektion von 0,3 ml Farbstoff in die Schwanzvene
8	0	0	BNS	0	1,0	Form, Konsistenz, Größe ohne bes. Bef. Farbe: schwach blau-grün	
9	0	0	BNS	2,0	1,5	Form, Konsistenz, Größe unauffällig. Farbe: kräftig blau-grün	
10	0	0	NR	2,0	1,5	Form, Konsistenz, Größe unauffällig. Farbe: kräftig rot	
11	30	0	BNS	0	1,0 5,5	Form, Konsistenz, Größe unauffällig. Farbe: kräftig blau-grün	5,5 ml Farbstoff in die Vena cava, 1 ml in die Schwanzvene

Tier Nr.	Dauer der Ischämie (Min.)	Überlebenszeit (Tage)	Farbstoff Art.	i.a. (ml)	i.v. (ml)	Makroskopischer Nierenbefund	Bemerkungen
12	60	0	BNS	2,0	1,0	o.B.	
13	60	9	NR	2,0	0	Linke Niere größer. Breitflächige Adhaesionen unterschiedlicher Anfärbung	Tier stirbt bei Injektionsbeginn
14	60	6	-	-	-	-	Tod d. Tieres an einer massiven, eitrig-glasigen Peritonitis
15	30	0	BNS	2,0	1,0	Form, Konsistenz, Größe unauffällig. Farbe: kräftig blau-grün	
16	30	0	BNS	2,0	3,0	Form, Konsistenz, Größe unauffällig. Farbe: kräftig blau-grün	
17	30	12	BNS	2,0	1,0	Rechte Niere am oberen Pol mit der Leber verbacken	
18	60	2	BNS	2,0	2,0	Linke Niere größer, weicher als rechts	
19	60	3	BNS	2,0	2,0	Linke Niere größer, weicher als rechts	
20	60	4	NR	2,0	3,0	Linke Niere größer, weicher als rechts	
21	60	4	BNS	2,0	2,0	Li. Niere größer, weicher	
22	60	0	-	-	-	-	Tod d.Tieres unmittelbar nach Klemmenabnahme. Haematothorax
23	60	1	BNS	2,0	2,0	Linke Niere weicher, unregelmäßig rotbräunlich tingiert	
24	60	2	BNS	2,0	2,0		

Tier Nr.	Dauer der Ischämie (Min.)	Überlebenszeit (Tage)	Farbstoff Art	i.a. (ml)	i.v. (ml)	Makroskopischer Nierenbefund	Bemerkungen
25	60	3	BNS	2,0	2,0	Linke Niere größer, weicher als rechts	
26	60	1 1/2	-	-	-	-	Tod d.Tieres durch intraperitoneale Nembutalnarkose
27	60	1 1/2	-	-	-	-	Tod d.Tieres durch intraperitoneale Nembutalnarkose
28	60	1 1/2	BNS	1,5	2,0	Nieren schwach blaugrün	
29	60	1/2	BNS	0	2,0	Form, Konsistenz, Größe unauffällig. Farbe: schwach blau-grün	Gefäßanomalie: Aorta überkreuzt kurz vor ihrer Teilung die vena cava
30	60	1/2	BNS	1,5	2,0	Form, Konsistenz, Größe unauffällig. Farbe: schwach blau-grün	Nadel verstopft sich während der Injektion
31	60	3	BNS	2,0	1,0		ohne Besonderheiten
32	60	4	BNS	0,5	1,0	Linke Niere gut angefärbt, rechte Niere nur gering	
33	60	7	NR	2,0	1,0	Linke Niere völlig mit der Umgebung verbacken	
34	60	9	BNS	2,0	1,0	Linke Niere mit der Milz verwachsen	
35	60	1/2	NR	2,0	1,0	Linke Niere weicher, größer als rechts	
36	60	1/2	BNS	0,5	1,0	o. B.	
37	60	4	BNS	2,0	1,0	Linke Niere vor allem an der Rückseite stark angefärbt	
38	60	4	BNS	2,0	1,0	Linke Niere vergrößert, weich, fleckförmig gefärbt. Unterer Nierenpol mit Umgebung verwachsen	Tier stirbt während der Injektion
39	60	3 1/2	BNS	2,0	1,0	Linke Niere weicher und schlaffer als rechts	

Tier Nr.	Dauer der Ischämie (Min.)	Überlebenszeit (Tage)	Farbstoff Art.	i.a. (ml)	i.v. (ml)	Makroskopischer Nierenbefund	Bemerkungen
40	60	1/2	BNS	2,0	2,0	Linke Niere erscheint größer und weicher als rechts	
41	60	1/2	BNS	2,0	1,0	Form, Konsistenz, Größe unauffällig. Farbe: blaugrün	
42	60	1/2	BNS	2,0	1,0	Linke Niere zur Umgebung weiche zarte Adhaesionen	
43	60	1 1/2	BNS	1,5	1,0	Linke Niere größer, weicher, fleckig gefärbt	
44	60	3	BNS	2,0	1,0	Linke Niere geschwollen, weich, stark angefärbt, zarte Adhaesionen zur Umgebung	
45	60	1/2	BNS	2,0	1,0	Linke Niere weicher, zarte Adhaesionen zur Umgebung	
46	60	1 1/2	NR	2,0	1,0	Farbe der Niere rot	
47	60	5	BNS	0	1,0	Linke Niere zeigt körnelig, höckerige Oberfläche und ist mit der Umgebung verbacken	
48	60	5	BNS	2,0	2,0	Linke Niere fleckig gefärbt, größer als rechts	
49	60	5	BNS	2,0	1,0	Linke Niere größer, weich, fleckig gefärbt	
50	0	0	NR	2,0	1,0	Form, Konsistenz, Größe unauffällig. Farbe: kräftig rot	
51	45	0	-		-	-	Tier verendet 5 Min.nach Nembutalinjektion. Intoxikation?
52	60	3 1/2	BNS	2,0	1,5	Linke Niere vergrößert, weich, leicht fleckig gefärbt; 1,99g schwer. Rechte Niere 0,9 g	

Tier Nr.	Dauer der Ischämie (Min.)	Überlebenszeit (Tage)	Farbstoff Art	i.a. (ml)	i.v. (ml)	Makroskopischer Nierenbefund	Bemerkungen
53	60	2	NR	1,0	0,5	Rechte Niere grünlich tingiert. Linke Niere feinnetzig, fleckig gefärbt	
54	60	0	BNS	0	3,0		Aorta rupturierte b. Injektionsbeginn
55	30	0	BNS	2,0	1,0	Linke Niere kleinfleckig, blaugrün gefärbt	
56	120	2	NR	2,0	1,0	Farbe der Nieren rot linke vergrößert	
57	180	2	NR	2,0	1,0	Farbe der Nieren rot linke vergrößert	
58	60	5	NR	2,0	2,0	o. B.	
59	60	2	NR	2,0	1,0	o. B.	
60	60	1	NR	2,0	2,5	Li. Niere unregelmäßig rot gefärbt, etwas größer	
61	60	3	NR	2,0	2,0	Li. Niere etwas größer	
62	60	0	NR	2,0	0	Linke Niere mit düster blau-roten Markkegeln	Aorta rupturiert während d. Injektion Schwanzveneninjektion mißlungen
63	60	1/12	NR	2,0	2,0	Nieren blau-grün verfärbt	Farbstoff in die Vena cava injiziert

Herrn Professor Dr. H. Cain danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, die wertvollen Hinweise und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Untersuchungen und der Fertigstellung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. H.-W. Altmann danke ich für die Übernahme des Korreferates.

LITERATURVERZEICHNIS

ADEBAHR, G. — Beitrag zur Morphologie der Vasa afferentia und efferentia der juxtamedullären Glomeruli der menschlichen Niere. Z. mikr.-anat. Forschung 68, 48-60 (1962)

BARAJAS, L. and H. LATTA — A three-dimensional study of the juxtaglomerular apparatus in the rat. Light and electron microscopic observations. Lab. Invest. 12, 275-269 (1963)

- — The juxtaglomerular apparatus in adrenalectomized rats. Light and electron microscopic observations. Lab. Invest. 12, 1046-1059 (1963)

BARTTER, F.C., P. PRONOVE, J.R. GILL and R.C. McCARDLE — Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokaliemic acidosis. Amer. J. Med. 33, 811-828 (1962)

BECHER, H. — Über besondere Zellgruppen und das Polkissen am vas afferens in der Niere des Menschen. Z. wissensch. Mikr. 53, 205-214 (1936)

- — Über die Blutzirkulation in der Niere und die Wirkung des Polkissens an den Arteriolae afferentes. S.-B. Ges. Naturwiss. Marburg 71, 95-110 (1936)

- — Die gestaltlichen Grundlagen der Strombahnsteuerung am Gefäßpol der Malpighischen Körperchen in der menschlichen Niere. Ärztl. Forsch. 3, 351-367 (1949)

BIAVA, C. and M. WEST — Lipofuscin - like granules in vascular smooth muscle and juxtaglomerular cells of human kidneys. Amer. J. Path. 47, 287-313 (1965)

- — Fine structure of normal human juxtaglomerular cells. I. General structure and intercellular relationships. Amer. J. Path. 49, 679-721 (1966)

- — Fine structure of normal human juxtaglomerular cells. II. Specific and nonspecific cytoplasmic granules. Amer. J. Path. 49, 955-979 (1966)

BING, J. — Relation between renal renin content and hypertension. I. Renal renin content in normal, unilaterally nephrectomized and renal hypertensive rats. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 14 (Suppl. 64) 15-26 (1962)

BING, J. and J. KAZIMIERCZAK — Renin content of different parts of the juxtaglomerular apparatus. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 54, 80-84 (1962)

\- — Localisation of renin. In: Hormones and the Kidney 255-261, Academic Press New York 1963

BOHLE, A. — Kritischer Beitrag zur Morphologie einer endokrinen Nierenfunktion und deren Bedeutung für den Hochdruck. Arch. Kreislaufforsch. 20, 194-246 (1954)

\- — Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Struktur des Gefäßpols der Niere. Verh. dtsch. Ges. Path. 43, 219-225 (1959)

\- — Zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen. Akutes Nierenversagen. I. Symposion der Gesellschaft für Nephrologie, S. 3-17, Stuttgart: Georg Thieme 1962

BOHLE, A. u. Ph. GROSS — Über die Lokalisation der Becher'schen Zellen in der Niere des Menschen. Verh. dtsch. Ges. Path. 38, 157-162 (1954)

BOHLE, A., M. KOHLER und U. TOMSCHE — Über das Verhalten der epitheloiden Zellen der vasa afferentia einseitig nephrektomierter Ratten bei renaler Hypertonie durch Einkapselung einer Niere. Beitr. path. Anat. 113, 414-428 (1953)

BOHLE, A. u. H. SITTE — Der juxtaglomeruläre Apparat der Niere. In: Krück, F. (Hrsg.): Aktuelle Probleme der Nephrologie. IV. Symposion der Gesellschaft für Nephrologie, S. 3-18, Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1966)

BOHLE, A. u. F. WALVIG — Beitrag zur vergleichenden Morphologie der epitheloiden Zellen der Nierenarteriolen unter besonderer Berücksichtigung der epitheloiden Zellen der Nieren von Seewasserfischen. Klin. Wschr. 42, 415-421 (1964)

BOWIE, D.J. — Method for staining pepsinogen granules in gastric glands. Anat.Rec. 64, 357-367 (1936)

BROWN, J.J., D.L.DAVIES, A.F.LEVER, R.A.PARKER, J.S.ROBERTSON — The assay of renin in single glomeruli in the normal rabbit and the appearance of the juxtaglomerular apparatus. J.Physiol. (Lond.) 176, 418-430 (1965)

BROWN, J.J., D.L.DAVIES, A.F.LEVER, J.S.ROBERTSON — Influence of sodium deprivation and loading on the plasma-renin in man. J.Physiol. (Lond.) 173, 408-419 (1964)

BROWN, J.J., D.L.DAVIES, A.F.LEVER R.A.PARKER, J.S.ROBERTSON — The assay of renin in single glomeruli and the appearance of the juxtaglomerular apparatus in the rabbit following renal artery constriction. Clin.Sci. 30, 223-235 (1966)

BUCHER, O. und E.REALE — Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung der juxtaglomerulären Spezialeinrichtungen der Niere. I.Mitteilung. Problemstellung und erste Beobachtungen. Z.Zellforsch. 54, 167-181 (1961)

- — II. Mitteilung. Über die macula densa des Mittelstückes. Z.mikrosk.-anat.Forschung 67, 514-528 (1961)

- — III. Mitteilung. Die epitheloiden Zellen der arteriola afferens. Z.Zellforsch. 56, 344- 358 (1962)

- — IV. Mitteilung. Die Goormaghtghischen Zellen. Z.Anat.Entwickl.-Gesch. 123, 206-220 (1962)

CAIN, H. u. B.KRAUS — Struktur und Funktion des juxtaglomerulären Apparates der Niere unter geordneten Bedingungen. (DMW) 94.Jg. Nr.42, 2173-3181 Georg Thieme (17.10.1969)

CAIN, H. u. St.FAZEKAS — Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie. I. Die morphologischen Veränderungen des akuten Schadens und ihre funktionelle Deutung. Virchows Arch.path.Anat. 336, 389-416 (1963)

BUCHER, O. et E. ZIMMERMANN — A propos de la macula densa du rein. Acta anat. (Basel) 42, 352-371 (1960)

CHANDRA, S., F.R.SKELTON and L.L.BERNARDIS — Separation of renal pressor activity by ultracentrifugation. Lab.Invest. 13, 1192-1197 (1964)

DANDA, G.Y. and P.ENDES — Studies on the ontogenesis of the granulated cells of the juxtaglomerular apparatus. Acta Morphol.Acad.Sci.Hung. 12, 51-54 (1963)

DAVIS, J.O., P.M.HARTROFT, E.O.TITUS, C.C.J.CARPENTER C.R.AYERS and H.E.SPIEGEL — The role of the renin angiotensin system in the control of aldosterone secretion. J.Clin.Invest. 41, 378-389 (1962)

DEMOPOULOS, H., G.KALEY and B.W.ZWEIFACH — The histologic distribution of renin in the kidney of the rat and rabbit. Amer.J.Path. 37, 443-455 (1960)

- — Response of granular juxtaglomerular cells and tissue mast cells in various experimental states. Circ.Res. 9, 845-850 (1961)

DENGLER, H., G.REICHEL — Untersuchungen zur intrazellulären Lokalisation der Renin- und Hypertensinase-Aktivität. Experientia (Basel) 16, 36-38 (1960)

EDELMAN, R. and P.M.HARTROFT — Localisation of renin in juxtaglomerular cells of rabbit and dog through the use of the fluorescent-antibody technique. Circ.Res. 9, 1069-1078 (1961)

EIGLER, F.W. — Regulierung von Glomerulumfiltrat und arteriellem Blutdruck durch den Na-Gradienten an den Macula-densa-Zellen. Eine Hypothese über die Stimulierung des Renin-Angiotensin-Systems. Zugleich ein Beitrag zur Genese verschiedener Hochdruckformen. Klin.Wschr. 45, 23-30 (1967)

EISENBACH, G.M. — Struktur und Funktion der Rattenniere unter subchronischer 2,4-Dinitrophenoleinwirkung. Dissertation, Würzburg (1967)

EISENBACH, G.M., H.CAIN, M.STEINHAUSEN — Functional and morphologic investigation of the effects of subchronic treatment with 2,4-dinitrophenol on the rat's kidney. In: Progress in Nephrology edited by Georges Peters and Françoise Roch-Ramel S.244-249 Springer (1969)

ENDES, P., I. DÉVÉNYI, G. KRAUSZ, V. SCOKOLY	Über die Rolle der juxtaglomerulären granulierten Zellen in der Autoregulation des Nierenkreislaufs. Z. ges. exp. Med. 138, 271-276 (1964)
FAARUP, P.	Renin location in the different parts of the juxtaglomerular apparatus in the cat kidney. I. The afferent arteriole and the macula densa. Acta path. microbiol. scand. 71, 509-521 (1967)
FISHER, E.R.	Correlation of juxtaglomerular granulation, pressor activity and enzymes of macula densa in experimental hypertension. Lab. Invest. 10, 707-718 (1961)
FISHER, E.R. and H.Z. KLEIN	Effect of renal hypertensive in sodium deficient rats on juxtaglomerular index and zona glomerulosa. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 113, 37-39 (1963)
FRIEDBERG, F.C.	Zonal variations in the juxtaglomerular granules in mice of different ages. Nephron 2, 230-238 (1965)
-	Distribution of juxtaglomerular granules. A study of mice on a salt-restricted diet. Arch. Path. 80, 621-624 (1965)
GOMBA, S., M. SOLTESZ and P. ENDES	Studies of the granulated cells of the juxtaglomerular apparatus. Acta Morph. Acad. Sci. Hung. 11, 189-193 (1962)
-	The granulated cells of the juxtaglomerular apparatus. Acta Morph. Acad. Sci. Hung. 12, 239-246 (1963)
GOMBA, S., M.B. SOLTESZ and V. SZOKOLY	Die Glykoproteidnatur der Zellgranula des juxtaglomerulären Apparates. Acta histochem. (Jena) 24, 355-365 (1966)
-	Studies on the histochemistry of phosphatase enzymes in the juxtaglomerular complex. Histochemie (Berl.) 8, 264-274 (1967)
GOORMAGHTIGH, N.	Les segments neuro-myo-artérials juxta glomérulaires du rein. Arch. de biol. 43, 575-591 (1932)

GOORMAGHTIGH, N.	La presence de cellules endocrines dans la paroi des artérioles du rein et leur comportement dans l'ischémie rénale. C.R. Soc.Biol. (Paris) 132, 465-467 (1939)
-	Histological changes in the ischemic kidney with special reference to the juxtaglomerular apparatus. Amer.J.Path. 16, 409-416 (1940)
-	L'appareil neuro-myo-artériel juxtaglomérulaire du rein: Ses Réactions en pathologie et ses rapports avec le tube urinifère. C.R.Soc.Biol. (Paris) 124, 293-296 (1937)
GOORMAGHTIGH, N. and K.S.GRIMSON	Vascular changes in renal ischemia: Cell mitosis in media of arteries. Proc.Soc.Exper.Biol.and Med. 42, 227-228 (1939)
GOTTSCHALK, C.W. and M.MYLLE	Micropuncture study of the mammalian urinary concentrating mechanism: evidence for the counter-current hypothesis. Amer.J.Physiol. 196, 927-937 (1959)
GUYTON, A.C., I.B.LANGSTON, G.NAVAR	Theory for renal autoregulation by feet-back at the juxtaglomerular apparatus. Circ.Res. 15, 187-197 (1964)
HARADA, K.	Fixative stain sequences for selective demonstration of juxtaglomerular cells. Stain Technol. 41, 83-89 (1966)
HARTROFT, P.M. and W.S.HARTROFT	Studies on renal juxtaglomerular cells. I. Variations produced by sodium chloride and desoxycorticosterone-acetate. J.Exper.Med. 97, 415-428 (1953)
-	II. Correlation of degree of granulation of juxtaglomerular cells with the width of the zona glomerulosa of the adrenal cortex. J.Exper.Med. 102, 205-213 (1955)
HARTROFT, P.M. and L.N.NEWMARK	Elektronmicroscopy of renal juxtaglomerular cells. Anat.Rec. 139, 185-199 (1961)
HATT, P.Y.	The juxtaglomerular apparatus. Ultrastructure of the kidney. Ultrastructure in biological systems. 2, 101-141. Academic Press New York and London (1967)

HENNEBERT, P.	Les cellules granuleuses du rein. Rev.belge de path., et de méd.expér. 26 (Suppl.XII) 9-19 (1957)
HESS, R., REGOLI	Correlation of enzymatic activity of the juxtaglomerular complex with renin content in renal hypertensive rats. Brit.J.Exp.Pathol. 45, 666-671 (1964)
IANIGAN, D.T.	Fluorochrome staining of juxtaglomerular cell granules. Arch.Path. (Chicago) 79, 370-375 (1965)
KAZIMIERCZAK, J.	Development of the glomerulus and juxtaglomerular apparatus. Acta path.Microbiol.Scand. 65, 318-320 (1968)
KELEMEN, J.T., P.ENDES	Die juxtaglomerulären granulierten Zellen bei einseitiger Hydronephrose der Ratte. Virchows Arch.path.Anat. 339, 301-303 (1965)
KRÜCK, F.	Das Renin-Angiotensin System. In: Aktuelle Probleme der Nephrologie. IV. Symposion der Gesellschaft für Nephrologie S.55-75, Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1966)
LAGIOS, M.	Teleost juxtaglomerular secretory cells: Ultrastructural changes during euryhaline adaptation. Amer.J.Path. 55, Nr.3, 20a-21a (1969), American Association of Pathologists and Bacteriologists Scientific Proceedings.
LANGER, K.H.	Vergleichende histologische und funktionelle Untersuchungen an Niere, Leber, Herzmuskel nach experimentellen Blutverlusten und orthostatischen Kollapsen an Kaninchen. Dissertation Würzburg 1965
LATTA, H. and A.B.MAUNSBACH	The juxtaglomerular apparatus as studied electron microscopically. J.Ultrastruct.Res. 6, 547-561 (1962)
LEYSSAC, P.	Dependence of glomerular filtration rate on proximal tubular reabsorption of salt. Acta physiol.scand. 58, 236-242 (1963)
MENEFEE, M.G. and C.MUELLER	Some morphological considerations of transport in the glomerulus. Ultrastructure of the kidney. Ultrastructure in biological systems, 2, 73-104. Academic Press New York and London (1967)

MEYER, D., P.J. MITTMEYER	Relationship between serum-sodium concentration, hematocrit and juxtaglomerular granulation Index of the mouse kidney. Progress in Nephrology S. 322-327, Berlin-Heidelberg-New York (1969)
OBERLING, C.	L' existence d' une housse neuro-musculaire au niveau des artères glomérulaires de l' homme. C.R. Acad. Sci. (Paris) 184, 1200-1202 (1927)
OBERLING, C. et P.-Y. HATT	Étude de l' appareil juxtaglomérulaire du rat au microscope électronique. Ann. Anat. path. 5, 441-474 (1960)
-	Ultrastructure de l' appareil juxtaglomérulaire du rat. C.R. Acad. Sci (Paris) 250, 929-930 (1960)
OKKELS, H. u. T. PÉTERFI	Beobachtungen über die Glomerulusgefäße der Froschniere. Z. Zellforsch u. mikroskop. Anat. 9, 327-331 (1929)
OPITZ, E., W. ROTTER u. W. HILSCHER	Über die Wiederdurchblutungszeit der Rattenniere. Verh. Dtsch. Ges. Path. 37, 336-342 (1953)
POLITZER, G.	Histologische Untersuchungen über die Giftwirkung der sogenannten Vitalfarbstoffe. Verh. zool.-bot. Ges. Wien 74/75, 288-292 (1924/25)
REEVES, G., S.C. SOMMERS	Sensivity of the renal macula densa to urinary sodium. Proc. Soc. exp. Biol. Med. (N.Y.) 120, 324-326 (1965)
REMMELE, W.	Die Niere als Bildungsstätte von Erythropoietin. Aktuelle Probleme der Nephrologie. IV. Symposion der Gesellschaft für Nephrologie, 256-288 Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1966)
ROSENBAUER, A.	Die granulierten Zellen am Gefäßpol der Nierenkörperchen. Ergebn. Allg. Pathol. 46, 81-155 (1965)
ROTTER, W.	Pathologie der Schockniere. III. Dtsch. Elektrolyt-Symposion. Melsunger Med. Pharmaz. Mitt. 91, 1754-1772 (1959)

ROTTER, W., H.LAPP u. H.ZIMMERMANN — Pathogenese und morphologisches Substrat des akuten Nierenversagens und seine Erholungszeit. Dtsch.med.Wschr. 87, 669-677 (1962)

RUYTER, J.H.C. — Über einen merkwürdigen Abschnitt der Vasa afferentia der Mäuseniere. Z.Zellforsch. 2, 242-249 (1925)

SCHUMACHER, S.v. — Über die Bedeutung der arteriovenösen Anastomosen und der epitheloiden Muskelzellen (Quellzellen). Z.mikr.-anat.Forsch. 43, 107-130 (1938)

SPANNER, R. — Der Abkürzungskreislauf der menschlichen Niere: Beitrag zur Kenntnis der Leistungszweiteilung ihres Gefäßsystems. Klin.Wschr. 16, 1421-1423 (1937)

THOENES, W. — Die Mikromorphologie des Nephron in ihrer Beziehung zur Funktion. Klin.Wschr. 39, 504-518, 827-839 (1961)

Mikromorphologie des Nephron nach temporärer Ischämie. V.Internat.Kongr.f.Elektronenmikroskopie, Philadelphia 1962

THURAU, K. — Die intrarenale Rolle des Renin-Angiotensin-Systems für die Regulation des Glomerulumfiltrates und der Natriumausscheidung. Aktuelle Probleme der Nephrologie. IV.Symposion der Gesellschaft für Nephrologie, 75-89 Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1966)

THURAU, K., P.DEETJEN u. K.KRAMER — Hämodynamik des Nierenmarkes. II. Wechselbeziehung zwischen vasculärem und tubulärem Gegenstromsystem bei arteriellen Drucksteigerungen, Wasserdiurese und osmotischer Diurese. Pflügers Arch.ges.Physiol. 270, 270-285 (1960)

THURAU, K., P.DEETJEN u. I.RANKE — Tubulusdruck und Harnausscheidung der Rattenniere im hämorrhagischen Schock. In: Akutes Nierenversagen 65-69, Stuttgart, Georg Thieme (1962)

THURAU, K. u. K.KRAMER — Die Reaktionsweise der glatten Muskulatur der Nierengefäße auf Dehnungsreize und ihre Bedeutung für die Autoregulation des Nierenkreislaufs. Pflügers Arch.ges.Physiol. 268, 188-203 (1959)

THURAU, K. u. K.KRAMER — Weitere Untersuchungen zur myogenen Natur der Autoregulation des Nierenkreislaufs. Aufhebung der Autoregulation durch muskulotrope Substanzen und druckpassives Verhalten des Glomerulusfiltrates.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 269, 77-93 (1959)

THURAU, K. u. M. MYLLE — Mikropunktionsversuche zur Funktion des juxtaglomerulären Apparates in der Warmblüterniere.
III. Symp. d. Ges. f. Pathol. 1964, Berlin.
Hgg. v. K. J. Ulbrich u. K. Hierholzer.

THURAU, K. und J. SCHNERMANN — Die Natriumkonzentration an den Macula densa Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche).
Klin. Wschr. 43, 410-414 (1965)

TOBIAN, L. — Interrelationship of electrolytes, juxtaglomerular cells and hypertension.
Physiol. Rev. 40, 280-312 (1960)

- — Relation of juxtaglomerular cells to renin angiotensin circulation.
Fed. Proc. 25, 189-192 (1962)

ULLRICH, K.J., B. SCHMIDT-NIELSON, R. O'DELL, G. PEHLING, C. W. GOTTSCHALK, W. E. LASSITER and M. MYLLE — Micropuncture study of composition of proximal and distal tubular fluid in rat kidney.
Amer. J. Physiol. 204, 527-531 (1963)

VIKHERT, A. M. and Y. A. SEREBROVSKAYA — Juxtaglomerular apparatus and renin-angiotensin system. Endocrine function of the kidney.
Arch. Path. (Mosk.) 26, Nr. 7, 3-18 (1964)

WOLFF, H. P. — Schlußbemerkung. Aktuelle Probleme der Nephrologie. IV. Symposion der Gesellschaft für Nehprologie, S. 252-256
Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1966)

ZIMMERMANN, H. — Experimentelle histologische, histochemische und funktionelle Untersuchungen zur Frage der Nierenschädigung nach temporärer Ischämie.
Beitr. path. Anat. 117, 65-84 (1957)

Über die Erholungszeit der postischämischen Schwellung, Atrophie und Dilatation der Nierenhauptstücke.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 44, 229-305 (1960)

ZIMMERMANN, K.W. Über den Bau des Glomerulus der Säugerniere, weitere Mitteilungen. Z. mikr.-anat. Forsch. 32, 176-278 (1933)

ZOLLINGER, H.U. Niere und ableitende Harnwege. In: Doerr, Uehlinger: Spezielle pathologische Anatomie, 3, die Histologie der Niere 4 - 25
3, Niere und experimentelle Hypertonie 638-648
Berlin-Heidelberg-New York, Springer (1966)

Lebenslauf

Am 10. Juli 1942 wurde ich in Neudek, CSR, als Tochter des praktischen Arztes Dr. Josef Pfob und seiner Ehefrau Erna, geborene Müller, Fachlehrerin, geboren. Ich wuchs zusammen mit meinem um vier Jahre älteren Bruder zunächst in Abertham, Kreis Karlsbad, auf. Nach der Vertreibung aus den Sudetengebieten wohnte unsere Familie zwei Jahre lang in Zusmarshausen bei Augsburg. 1948 siedelten wir nach Offingen, Landkreis Günzburg, um, wo ich während der nächsten vier Jahre die Volksschule besuchte. 1952 trat ich in die Mädchenrealschule in Günzburg ein. 1956 wechselte ich auf die staatliche Oberrealschule Günzburg um, an der ich 1961 mein Reifezeugnis erwarb.

Die ersten sechs Semester meines Medizinstudiums verbrachte ich in Würzburg. Hier legte ich im Oktober 1962 die naturwissenschaftliche und im April 1964 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Wintersemester 1964/65 studierte ich an der Universität Innsbruck. Anschließend setzte ich mein Studium an der Universität Würzburg fort. Famuliert habe ich am Städtischen Krankenhaus in Günzburg sowie am Pathologischen Institut des Katharinenhospitals Stuttgart, wo ich während der Sommerferien 1965 mit dem experimentellen Teil meiner Dissertationsarbeit begann. Im Sommer 1967 beendete ich mein Medizinstudium an der Universität Würzburg mit der Ärztlichen Prüfung.

Meine chirurgische und gynäkologisch-geburtshilfliche Medizinalssistentenzeit leistete ich am Städtischen Krankenhaus in Günzburg ab. Die nächsten zehn Monate war ich bei der Stoffwechselklinik der LVA Württemberg in Bad Mergentheim beschäftigt. Während der restlichen Ausbildungszeit war ich in der Privatklinik Dr. Goerlich in Günzburg sowie in der Landpraxis meines Vaters tätig. Meine Bestallung als Arzt erlangte ich am 4. August 1969. Seit 15. August 1969 bin ich als Assistenzärztin in der Medizinischen Klinik Heilbronn eingesetzt. Um die Fertigstellung meiner Dissertationsarbeit bemühte ich mich jeweils in den Semesterferien sowie an den Urlaubstagen während meiner Medizinalassistentenzeit.

Offset-Druck Gugel, Würzburg
Marcusstraße 10

Offset-Druck Gugel, Würzburg
Marcusstraße 10